FLAVIO ROBERTO TAKEDA

**Estudo comparativo dos resultados da
esofagectomia transhiatal com a transtorácica
por toracoscopia no adenocarcinoma da
junção esofagogástrica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Ivan Cecconello

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Takeda, Flavio Roberto

Estudo comparativo dos resultados da esofagectomia transhiatal com a transtorácica por toracoscopia no adenocarcinoma da junção esôfago-gástrica / Flavio Roberto Takeda -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Ivan Cecconello.

Descritores: 1.Adenocarcinoma da junção esôfago-gástrica 2.Esofagectomia transhiatal 3.Esofagectomia por toracoscopia 4.Sobrevida global 5.Sobrevida livre de doença 6.Complicações pós-operatórias

USP/FM/DBD-236/17

Dedicatória

Dedico essa tese

*a minha mãe **Gentilda**,
que sempre me inspirou e guiou no caminho da pesquisa;*

*a minha esposa **Viviane**,
que sempre me deu suporte e condições para seguir em frente;*

*a minha irmã **Nara**,
que sempre foi um exemplo de perseverança e perfeccionismo;*

*a **família e amigos**,
que são os motivos reais da vida.*

*Minha eterna gratidão aos professores **Ivan Cecconello e Rubens Sallum**,
pelas oportunidades e ensinamentos dentro da esofagologia.*

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

Ao Professor *Ivan Cecconello*, por todos os ensinamentos acadêmicos, por nos guiar de forma impar, criando sempre condições para o aprimoramento da assistência, do ensino e da pesquisa e também pela eterna amizade.

Ao Professor *Rubens Antônio Aissar Sallum*, que me orientou em todos os momentos, cuja habilidade cirúrgica impecável nos motiva sempre procurar a perfeição.

Ao Professor *Marco Aurélio Santo*, que sempre representou a união, demonstrando que sozinhos não conseguimos ir muito longe.

Ao Professor *Ulysses Ribeiro Junior*, pela parceria no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e o estímulo contínuo na pesquisa científica.

Ao Doutor *Sergio Szachnowicz*, que me introduziu na vida acadêmica desde meu segundo ano da faculdade, exemplo de médico, cirurgião e amigo.

Aos Professores *Luiz Carneiro de Aburquerque* e *José Jukemura*, agradeço pela oportunidade que me foi dada na pós-graduação e estímulo constante científico.

Aos colegas do Serviço de Cirurgia do Esôfago: *Julio Rafael Mariano da Rocha*, *Ary Nasy*, *Francisco da Costa Bernal Seguro*, *Valter Nilton Felix*, *Ricardo Abdalla*, *Marcos Tacconi*, *Edno Tales Bianchi* e *Andre Fonseca Duarte*, pela parceria e amizade nestes anos de convívio.

Aos colegas do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo: *Andre Roncon*, *Marcos Kodama*, *Caio Nahas*, *Carlos Sparapan Marques*, *Antonio Rocco Imperiale*, *Guilherme Cutait*, *Fabio Makidissi*, *Guilherme Namur*, *Jaime Kruger*, *Osmar Kenji Yagi*, *Paulo Leonardi* e *Ricardo Jureidini*.

Aos chefes de grupos: *Professor Paulo Herman, Professor Sergio Nahas, Professor Telesforo Bachella, Professor Bruno Zilberstein e Professor Dan Waitzberg*, pela oportunidade e no fortalecimento contínuo acadêmico.

Aos demais colegas da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e do Instituto do Câncer e funcionários, pelo suporte e convívio diário.

À doutoranda *Evelise Zaidan*, pela ajuda no banco de dados e na organização do material, além claro da grande amizade.

À *Rute Tomida e Marta Rodrigues* pela ajuda na revisão e padronização da tese.

À epidemiologista *Rossana Lopez*, pela análise estatística detalhada.

NORMATIZAÇÃO

Esta tese está de acordo as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia	2
1.2 Fatores de risco	3
1.2.1 Tabagismo	3
1.2.2 Doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE)	4
1.2.3 Obesidade	5
1.2.4 Dieta alimentar	5
1.3 Nova classificação do adenocarcinoma da junção esofagogástrica da União Internacional contra o Câncer	6
1.4 Classificações dos tumores de transição esofagogástrica	8
1.4.1 Classificação de Nishi	8
1.4.2 Classificação de Siewert	9
1.5 Prevalência dos tumores da transição esofagogástrica	10
1.6 Acometimento linfonodal conforme a topografia da lesão no adenocarcinoma da junção esofagogástrica	11
1.7 Tratamento cirúrgico no adenocarcinoma da junção esofagogástrica tipo I e II de Siewert	14
2 OBJETIVOS	16
3 MÉTODOS	18
3.1 Casuística	19
3.2 Aspectos epidemiológicos	20
3.3 Tratamento cirúrgico	20
3.3.1 Esofagectomia transhiatal	20
3.3.2 Esofagectomia transtorácica por toracoscopia	30
3.4 Complicações e mortalidade	37
3.5 Características topográficas anátomo-patológicas e de estadiamento dos pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica	37
3.6 Linfonodos ressecados	38

3.7	Análise da sobrevida global e a livre de doença.....	38
3.8	Sobrevida global e livre de doença conforme o tratamento cirúrgico	40
3.9	Sobrevida após a recidiva	40
3.10	Análise estatística.....	40
4	RESULTADOS.....	42
4.1	Emprego da neoadjuvância.....	43
4.2	Aspectos epidemiológicos	44
4.3	Complicações e mortalidade	45
4.4	Características anátomo-patológicas, topográficas e de estadiamento	47
4.5	Linfonodos ressecados.....	49
4.6	Análise de sobrevida global e a de tempo livre de doença.....	50
4.6.1	Análise de sobrevida global	50
4.7	Fatores relacionados à sobrevida global e a livre de doença	61
4.8	Sobrevida após a recidiva	64
5	DISCUSSÃO	66
6	CONCLUSÕES	80
7	ANEXOS	82
	Anexo A - Parecer do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas e CAPPesq (Parecer 279.089– 24/05/2013).....	83
	Anexo B - Parecer do Comitê de Ética do Instituto Câncer do Estado de São Paulo (NP 369/13 – 28/03/2013)	84
	Anexo C - Lista de pacientes com registro no HCFMUSP-ICESP	85
	Anexo D - Escala de Zubrod (ECOG)	89
8	REFERÊNCIAS.....	90

Listas

ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC:	Associação Americana de Combate Contra o Câncer
AJEG:	Adenocarcinoma da junção esofagogástrica
CAPEPesq:	Comitê de Ética para Análise de Projetos e Pesquisa
CEC:	Carcinoma Espinocelular
DRGE:	Doença do refluxo gastro-esofágico
EB:	Esôfago de Barrett
EORTC:	European Organization for Research and Treatment of Cancer
Et al.	E outros
EUA:	Estados Unidos da América
F	Feminino
HCFMUSP:	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ICESP:	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IMC:	Índice de massa corpórea
INCA:	Instituto Nacional de Câncer
LA:	Linfonodos acometidos
LD/LA:	Relação Linfonodos dissecados e acometidos
LD:	Linfonodos dissecados
M	Masculino
M:	estadiamento da invasão de metástases à distância
N:	estadiamento da invasão linfonodal
N+:	Presença de acometimento tumoral no linfonodo
N0:	Ausência de acometimento tumoral no linfonodo
N1:	Comprometimento de 1 ou 2 linfonodos regionais
N2:	Comprometimento de 3 ou 6 linfonodos regionais
N3:	Comprometimento mais de 7 linfonodos regionais
PET TC:	Tomografia por emissão de pósitrons
T:	estadiamento da invasão tumoral
T1:	Invasão tumoral da parede do órgão até a camada submucosa
T2:	Invasão tumoral da parede do órgão até a camada muscular

T3:	Invasão tumoral da parede do órgão até a camada adventícia
TEG:	Transição esofagogástrica
TNM:	Estadiamento global
UICC:	União Internacional Contra o Câncer
Valor p 0,05	É o menor nível de significância em que não se rejeita a hipótese nula
Vs:	versus

SÍMBOLOS

%	percentual
()	Parênteses
/	Barra
±	mais ou menos
<	Menor
>	Maior
cm	centímetro
CO ₂	Dióxido de carbono
I	Um do algarismo romano
II	Dois em Algarismo romano
III	Três em Algarismo romano
IV	Quatro em Algarismo romano
mmHg	milímetros de mercúrio
o	Graus
Vs	Versus
X	Vezes

FIGURAS

Figura 1 -	Estadiamento TNM do adenocarcinoma da junção esofagogástrica, conforme a classificação da União Internacional Contra o Câncer	7
Figura 2 -	Estadiamento TNM do adenocarcinoma da junção esofagogástrica, conforme a classificação da União Internacional Contra o Câncer	7
Figura 3 -	Esquema representativo da classificação de Nishi	8
Figura 4 -	Classificação de Siewert	10
Figura 5 -	Esquema representativo da distribuição linfonodal, conforme a topografia da lesão no adenocarcinoma da junção esofagogástrica	12
Figura 6 -	Esquema de esofagectomia transhiatal com gastroplastia cervical para tratamento cirúrgico do câncer do esôfago. A- Localização das incisões cervical e abdominal, B- abertura mediana do diafragma desde o hiato até o apêndice xifoide, C- Linha de secção do estômago para preparo do tubo gástrico, D- transposição do estômago pelo mediastino posterior com anastomose esofagogástrica cervical.....	21
Figura 7 -	Abertura do pilar medial do diafragma por técnica esofagectomia transhiatal para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica.....	23
Figura 8 -	Acesso ao mediastino inferior com dissecação do esôfago e linfadenectomia próximo a pleura esquerda por técnica esofagectomia transhiatal para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica.....	24
Figura 9 -	Acesso ao mediastino inferior próximo ao pericárdio e linfadenectomia por técnica esofagectomia transhiatal para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica.....	25
Figura 10 -	Acesso ao mediastino inferior com dissecação do esôfago e linfadenectomia próximo à pleura direita por técnica esofagectomia transhiatal para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica.....	26

- Figura 11 -** Aspecto final após ressecção esofágica e linfonodal do mediastino inferior por técnica esofagectomia transhiatal para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica..... 27
- Figura 12 -** Confecção do tubo gástrico com grampeador mecânico com secção da pequena curvatura gástrica. Circulação mantida pela artéria gastroepiplóica direita por técnica esofagectomia transhiatal para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica..... 28
- Figura 13 -** Posicionamento em posição prona por técnica esofagectomia transtorácica por toracoscopia para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica..... 30
- Figura 14 -** Posicionamentos dos trocateres por técnica esofagectomia transtorácica por toracoscopia para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica. **A-** Trocater de 10 mm na linha hemiescapular posterior no penúltimo espaço intercostal, **B-** Trocater de 10 mm na linha axilar posterior 10 cm abaixo da escápula, **C-** Trocater de 5 mm distando 5 cm da coluna próximo a borda inferior da escápula, **D-** Trocater de 12 mm linha axilar posterior e borda inferior da escápula, **E-** Trocater de 5 mm linha hemi-escapular 32
- Figura 15 -** Visualização inicial do campos cirúrgico por técnica esofagectomia transtorácica por toracoscopia para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica. **A-** esôfago, **B-** aorta descendente, **C-** veia ázigos, **D-** Lobo inferior do pulmão direito 33
- Figura 16 -** Aspecto após linfadenectomia infra-carinal por técnica esofagectomia transtorácica por toracoscopia para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica. **A-** veia pulmonar esquerda, **B-** veia pulmonar direita, **C-** brônquio fonte esquerdo, **D-** brônquio fonte direito e **E-** carina 34
- Figura 17 -** Aspecto final mediastinal após esofagectomia com linfadenectomia por técnica esofagectomia transtorácica por toracoscopia para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica. **A-** ducto torácico clipado, **B-** pleura parietal esquerda, **C-** átrio esquerdo, **D-** aorta descendente, **E-** brônquio fonte esquerdo, **F-** brônquio fonte direito, **G-** carina, **H-** esôfago **I-** Veia Ázigos 35

TABELAS

Tabela 1 -	Prevalência dos adenocarcinoma da junção esofagogástrica, conforme a classificação de Siewert.....	11
Tabela 2 -	Emprego de neoadjuvância, conforme o tipo de operação em pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica.....	43
Tabela 3 -	Características epidemiológicas do total de pacientes com adenocarcinoma da junção esofagogástrica, conforme o tipo de operação empregado	44
Tabela 4 -	Complicações pós-operatórias do total de pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica, conforme o tipo de esofagectomia empregado	46
Tabela 5 -	Características anátomo-patológicas de peças cirúrgicas de paciente com AJEG submetidos à tratamento cirúrgico por via toracoscopia e transhiatal	48
Tabela 6 -	Número e características dos linfonodos ressecados de pacientes com adenocarcinoma da junção esofagogástrica submetidos a tratamento cirúrgico por esofagectomia transtorácica por toracoscopia e transhiatal ...	49
Tabela 7 -	Fatores relacionados com a sobrevida global em pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia	62
Tabela 8 -	Fatores relacionados com a sobrevida livre de doença em pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia	63
Tabela 9 -	Localização das recidivas em pacientes com AJEG submetidos à esofagectomia	64
Tabela 10 -	Recomendações de tipo de cirurgia conforme a classificação de Siewert.....	74

GRÁFICOS

- Gráfico 1 -** Curva de sobrevida global dos pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia..... 51
- Gráfico 2 -** Curva de sobrevida global dos pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia transtorácica por toracoscopia e transhiatal ... 51
- Gráfico 3 -** Curva de sobrevida livre de doença dos pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia..... 53
- Gráfico 4 -** Curvas de sobrevida livre de doença dos pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica, conforme o tipo de esofagectomia 53
- Gráfico 5 -** Curvas de sobrevida global, conforme o estadiamento TNM em pacientes com adenocarcinoma da junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia ($p=0,001$) 54
- Gráfico 6 -** Curvas de sobrevida, conforme o estadiamento da 7a. edição da UICC dos pacientes com AJEG submetidos à esofagectomia transtorácica por toracoscopia. São Paulo, 2000-2016. ($p=0,273$) 55
- Gráfico 7 -** Curvas de sobrevida, conforme o estadiamento TNM em pacientes com adenocarcinoma da junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia transhiatal..... 56
- Gráfico 8 -** Curvas de sobrevida, conforme o estadiamento TNM em pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica com estágio até o estágio 2B submetido à esofagectomia transtorácica por toracoscopia comparado à transhiatal ($p=0,001$) 57
- Gráfico 9 -** Curvas de sobrevida, conforme presença (N+) ou ausência (N0) de linfonodo acometido em pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia transtorácica por toracoscopia comparados à transhiatal ($p=0,001$) 58

- Gráfico 10** - Curvas de sobrevida, conforme o número de linfonodos acometidos em pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia transtorácica por toracoscopia comparados à transhiatal ($p=0,001$) 59
- Gráfico 11** - Curvas de sobrevida livre de doença, conforme presença (N+) ou ausência de linfonodo acometido em pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia transtorácica por toracoscopia comparados à transhiatal ($p=0,001$) 60
- Gráfico 12** - Curvas de sobrevida, conforme o estadiamento de pacientes com adenocarcinoma da junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia ($p=0,001$) 65

Resumo

Takeda FR. *Estudo comparativo dos resultados da esofagectomia transhiatal com a transtorácica por toracoscopia no adenocarcinoma da junção esofagogástrica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

O tratamento cirúrgico do adenocarcinoma da junção esofagogástrica (AJEG) ainda é controverso, particularmente, em relação à sobrevida e complicações pós-operatórias. Com o advento da cirurgia minimamente invasiva e toracoscopia, houve um aumento da linfadenectomia e menores complicações, entretanto seu impacto na sobrevida do AEGJ é pouco conhecido. **Objetivos:** Comparar a esofagectomia por via transtorácica por toracoscopia (grupo A) com esofagectomia por via transhiatal (grupo B) em pacientes com AJEG em relação a ocorrência de complicações e mortalidade; número de linfonodos ressecados, acometidos e relação ressecados e acometidos; sobrevidas global e livre de doença; e sobrevida após recidiva. **Métodos:** Foram selecionados 147 pacientes entre 2000 e 2016. Cento e trinta (88%) do sexo masculino, média de idade de 64 anos. Os dados epidemiológicos (idade, sexo, índice de massa corpórea, ECOG e antecedentes pessoais) foram avaliados e comparados entre os grupos. As complicações pós-operatórias (fistula cervical, quilotorax, complicações respiratórias, rouquidão e infecções cirúrgicas) foram avaliadas. O estadiamento anátomo-patológico foi avaliado pela 7a. edição AJCC, analisando os linfonodos ressecados, acometidos e a relação de ressecados e acometidos. Foram feitas análises da sobrevivência global, livre de doença, e após recidiva; além de análise multivariada de fatores relacionados à sobrevida. **Resultados:** Em relação aos dados epidemiológicos, o grupo A apresentava uma média de idade de 61,1 anos e grupo B, de 65,7 anos ($p=0,009$). Dos 54 pacientes do grupo A, 47 (87,0%) foram submetidos a tratamento neoadjuvante, contra 43 (46,3%) dos 93 pacientes do grupo B ($p<0,001$). Em relação às complicações, o grupo A apresentou maior ocorrência de rouquidão e infecções cirúrgicas. Em relação à mortalidade, o grupo A apresentou dois casos (3,7%) e grupo B apresentou quatro (4,3%), sem diferença estatística. Não houve diferença estatística entre os grupos A e B quanto à localização topográfica do tumor, grau histológico, pT, pN, estágio, extensão do tumor, invasão linfática, venosa e perineural. No grupo A, a média de linfonodos ressecados foi 31,88 linfonodos e no grupo B 20,73 linfonodos ($p<0,001$); entretanto a média de linfonodos acometidos no grupo A foi 3,96 linfonodos e no grupo B 4,25 linfonodos, sem diferença estatística, bem como a razão ressecados acometidos. A sobrevida global geral foi 42,3%, nos grupo A, 38,9% e no grupo B, 7,6% ($p=0,298$). Na análise multivariada da sobrevida global somente a invasão linfática ($p=0,005$), diabetes mellitus ($p=0,038$) e infecção cirúrgica ($p=0,001$) foram significantes. A sobrevida livre de doença geral foi 45,6%, no grupo A 40% e grupo B 46% ($p=0,77$) e, na multivariada, somente a invasão linfática ($p=0,01$) e o diabetes mellitus ($p=0,049$) foram significantes. Entretanto nos tumores com estágio até 2B a sobrevida global do grupo A foi 80,4% e do grupo B, 38,5% ($p=0,001$). A sobrevida após recidiva foi melhor na recidiva pulmonar, seguida pela hepática ou mediastinal e peritoneal ($p=0,001$). **Conclusão:** Ambos os métodos são

seguros com taxas de morbidade e mortalidade semelhantes. A esofagectomia por toracoscopia permite uma ressecção maior do número de linfonodos. As sobrevidas globais e livres de doença são semelhantes, entretanto até o estágio 2B a esofagectomia por toracoscopia melhora a sobrevida global. Diabetes e invasão linfática interferem na sobrevida global e livre de doença.

Descritores: adenocarcinoma da junção esofagogástrica; esofagectomia transhiatal; esofagectomia por toracoscopia; sobrevida global; sobrevida livre de doença; complicações pós-operatórias.

Abstract

Takeda FR. *Comparative study of transhiatal and transthoracic thoracoscopic esophagectomy results in adenocarcinoma of the esophagogastric junction*. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

The surgical treatment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction surgical treatment (AGEJ) is still controversial, particularly concerning to survival and postoperative complications. With the advent of minimally invasive surgery and thoracoscopy, there has been an increase in lymphadenectomy and less complications, however its impact on survival of AGEJ is still unknown. **Objectives:** To compare transthoracic thoracoscopic esophagectomy (group A) with transhiatal esophagectomy (group B) in patients with AGEJ in relation to the occurrence of complications and mortality; number of resected lymph nodes, the positive and the ratio between the resected and positive; overall and disease free survival; and survival after relapse. **Methods:** There was a selection of 147 patients from 2000 to 2016. One hundred and thirty (88%) were male, the average age was 64 years old. Epidemiological data (age, sex, body mass index, ECOG and past medical history) were analyzed and compared between the groups. Postoperative complications (cervical fistulae, chylothorax, respiratory complications, hoarseness and surgical infections) were evaluated. The anatomopathological staging was evaluated by the 7th UICC edition, analyzing the resected lymph nodes, the affected and the ratio between the resected and affected. Analysis of overall survival, disease free survival and survival after relapse were made, besides multivariate analysis of survival related factors. **Results:** In relation to the epidemiological data, group A presented an average age of 61.1 years, and group B of 65.7 years ($p=0.009$). 47 (87.0%) of the 54 patients in group A were submitted to neoadjuvant treatments, against 43 (46.3%) of the 93 patients in group B ($p<0.001$). In relation to the complications, group A presented greater occurrence of hoarseness and surgical infections. In relation to mortality, group A presented 2 cases (3.7%) and group B presented 4 (4.3%), without statistical difference. There was no statistical difference between groups A and B about topographic location of the tumor, histologic grade, pT, pN, stage, tumor extension, lymphatic, venous or perineural invasion. In group A, the average number of resected lymph nodes was 31.88 and in group B was 20.73 ($p<0.001$), however the average number of affected lymph nodes was 3.96 in group A and 4.25 in group B, without statistical difference, as well as the ratio between resected and affected lymph nodes. The general overall survival was 42.3%, in group A was 38.9% and in group B was 47.6% ($p=0.298$). In the multivariate analysis of overall survival only lymphatic invasion ($p=0.005$), diabetes mellitus ($p=0.038$) and surgical infection ($p=0.001$) were significant. The general disease free survival was 45.6%, in group A was 40% and in group B was 46% ($p=0.77$) and in multivariate analysis only lymphatic invasion ($p=0.01$) and diabetes mellitus ($p=0.049$) were significant. However, in tumors with stage until 2B, group A overall survival was 80.4% and group B was 38.5% ($p=0.001$). Survival after relapse was better in pulmonary relapse, followed by hepatic or mediastinal and peritoneal ($p=0.001$). **Conclusion:** Both methods are safe with similar

morbidity and mortality rates. Transthoracic thoracoscopic esophagectomy allows a larger resection in the number of lymph nodes. Overall survival and disease free survival are similar, however until stage 2B thoracoscopic esophagectomy improves overall survival. Diabetes and lymphatic invasion interfere in overall and disease free survival.

Descriptors: adenocarcinoma of the esophagogastric junction; transhiatal esophagectomy; thoracoscopic esophagectomy; overall survival; disease free survival; postoperative complications.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

O câncer de esôfago representa uma das neoplasias mais relevantes (cerca de 17.000 casos novos por ano no mundo ¹) e letais do mundo, ocupando a sexta maior causa de morte por câncer (286 mil óbitos - ano) ² no mundo. Nos Estados Unidos da América, a taxa de casos novos foi superior a 18 mil em 2014, sendo a letalidade ao redor de 15.450 mortes por ano ³. No Brasil, a neoplasia de esôfago é a 6ª causa de morte entre as mais frequentes entre ambos os sexos (excetuando-se o câncer de pele não melanoma) ⁴.

No período entre 1996 e 2016, conforme o DATASUS foram registrados no Brasil 122.763 óbitos decorrentes de neoplasia de esôfago (classificados pelo código CID-10, C.15); somente em São Paulo, no mesmo período, foram registrados 29.542 óbitos (representando cerca de um quarto dos óbitos em todo Brasil, relacionados na maior parte das vezes ao local onde os pacientes buscam o tratamento destes tumores) ⁵. Nos últimos 13 anos, seu registro aumentou de 15% para 32,5% no registro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo ^{6, 7}.

Em 2016, conforme o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o número de casos novos de câncer de esôfago em homens era esperado em 7.950 e 2.860 em mulheres, correspondendo a um risco estimado de 8,04 casos

novos a cada 100 mil homens e 2,76 para cada 100 mil em mulheres³.

O tipo histológico de neoplasia de esôfago mais frequente é o carcinoma espinocelular (CEC), responsável por 76% dos casos. O segundo tipo mais frequente, o adenocarcinoma. Recentemente, a UICC (União Internacional contra o Câncer) criou uma nova classificação para os tumores de junção esofagogástrica (AJEG), que também vem aumentando significativamente.

Um estudo recente realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Serviço Quaternário) mostrou que, entre 2009 e 2011, dos 565 pacientes com diagnóstico de neoplasia de esôfago, cerca de 80% era do tipo espinocelular e, os demais, adenocarcinoma⁸.

1.2 FATORES DE RISCO

1.2.1 Tabagismo

Embora o número de fumantes tenha diminuído gradativamente, a associação do AJEG com o tabagismo é alta, cujo risco relativo varia entre 1,5 e 3,5⁹. Estudo recente com cerca de 10.900 pacientes concluiu que o risco relativo para desenvolver adenocarcinoma em fumantes é de 2,18 (95% IC 1,84-2,58)¹⁰.

1.2.2 Doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE)

Estudos transversais vêm associando a doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) e AJEG ^{11, 12, 13}; quando existe a associação entre DRGE e etilismo que é considerado um importante risco, podendo até duplicar ¹⁴.

O refluxo crônico pode desencadear alterações celulares, como metaplasia intestinal e Esôfago de Barrett (EB). O EB apresenta crescente incidência (22,6 por 100.000 por endoscopia até 376 por 100.000) e prevalência (0,6% a 4,5% de AJEG) na maior parte dos grandes estudos ^{15, 16, 17, 18}. Já a prevalência do adenocarcinoma no EB que, em 1987, no HCFMUSP era 16%, em 2004, diminuiu para 5,7% ¹⁹, entretanto a incidência de adenocarcinoma aumentou de 0,5 para 1,35 por 10.000 ²⁰. Tais números ocorrem, provavelmente, pelo número cada vez maior de exames de endoscopia digestiva alta com diagnóstico de EB.

O perfil do paciente com EB e AJEG consiste em: sexo masculino (três homens para uma mulher), sintomas de DRGE por mais de 10 anos ²¹, hérnia de hiato maior que 4 cm ²² e presença de refluxo duodeno-gastroesofágico ²³. Recentes estudos ainda relacionam a obesidade ⁶ e a expressão da COX-2 como fatores de risco para a evolução do EB para adenocarcinoma ⁷.

1.2.3 Obesidade

A obesidade vem sendo cada vez mais considerada um fator de risco extremamente consistente para o desenvolvimento do AJEG. Estudos populacionais, como os da Suécia, mostraram risco relativo de 2,3 (95% IC 1,5-3,6) ²⁴ e nos Estados Unidos da América (EUA) um estudo prospectivo realizado com 218.854 pacientes comparando IMC acima e abaixo de 35 kg/m², o risco relativo foi 3,67 (95% IC 1,3-1,8) ²⁵.

1.2.4 Dieta alimentar

Dieta rica em fibras parece estar associada à diminuição de risco de desenvolvimento de AJEG, podendo ter ação protetora no epitélio da transição esofagogástrica, diminuindo o efeito inflamatório do refluxo ²⁶.

Outros alimentos foram identificados como protetores, como: frutas, vegetais, peixes; ao passo que a carne vermelha, açúcares, gorduras aumentariam o risco em 1,8 (95% IC 1,1-2,9) ²⁷.

1.3 NOVA CLASSIFICAÇÃO DO ADENOCARCINOMA DA JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA DA UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER

Nas últimas três décadas, houve mudança, tanto nas características epidemiológicas do AJEG como avanço significativo em todos os aspectos: diagnóstico, estadiamento, tratamento e rastreamento dos tumores de esôfago, fato esse que vem alterando a sobrevivência desses pacientes. Estas mudanças estão intimamente atreladas à evolução da terapia gênica, biomarcadores, melhora do estado nutricional do paciente, aprimoramento de técnicas operatórias, cuidados no pós-operatório, terapia complementar e experiência de grandes centros de referência. Assim, em 2010, com a nova classificação da UICC (União Internacional Contra o Câncer) e AJCC (Associação Americana de Combate ao Câncer) houve a distinção de tumores de esôfago e tumores de junção esofagogástrica.

Nesta nova classificação (Figuras 1 e 2), a grande mudança além da criação do estadiamento próprio dos tumores da transição esofagogástrica foi a importância da quantificação do número de linfonodos comprometidos pelo tumor (linfonodos metastáticos), uma vez que nas classificações anteriores o aspecto relevante era a distância entre linfonodo acometido e o tumor.

Portanto, o aprimoramento do estudo dos linfonodos (tanto ressecados como acometidos) passou a ser o enfoque na última classificação, observando-se uma direta relação entre número de linfonodos acometidos e o prognóstico dos pacientes. Neste contexto, também diversos

estudos sobre técnicas cirúrgicas de linfadenectomias têm sido publicados para avaliar o potencial de retirada de linfonodos e sua relação com a sobrevida dos pacientes ^{1, 7, 11, 14, 18}.

Fonte: Rice T e cols. ²⁸

Figura 1 - Estadiamento TNM do adenocarcinoma da junção esofagogástrica, conforme a classificação da União Internacional Contra o Câncer

		M 0					M 1
		T1	T2	T3	T4a	T4b	
M0	N0	IA	IB	IIA	IIIA	IIIC	IV
	N1	IIB	IIB	IIIA	IIIC	IIIC	IV
	N2	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IIIC	IV
	N3	IIIC	IIIC	IIIC	IIIC	IIIC	IV
M1		IV	IV	IV	IV	IV	IV

Fonte: Rice T e cols. ²⁸

Figura 2 - Estadiamento TNM do adenocarcinoma da junção esofagogástrica, conforme a classificação da União Internacional Contra o Câncer

1.4 CLASSIFICAÇÕES DOS TUMORES DE TRANSIÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA

1.4.1 Classificação de Nishi

Em 1973, a sociedade japonesa publicou a classificação de **Nishi**²⁹ dos tumores de transição esofagogástrica (TEG), que dividia os tumores localizados 2 cm acima da transição esôfago gástrica e 2 cm abaixo. (Figura 3)

Fonte: modificado de Nishi e cols.²⁹

Figura 3 - Esquema representativo da classificação de Nishi

Entretanto, esta classificação apresentou diversos problemas quanto à padronização de achados, conforme listados abaixo:

- 1- Abrange área pequena (4 cm de extensão);
- 2- Não apresenta definição clara da região da cárdia;

- 3- Inclui tanto adenocarcinoma como carcinoma espinocelular;
- 4- Sem especificação da diferenciação celular dos tumores; e
- 5- Sem diferenciação nas condutas tomadas a partir da classificação.

1.4.2 Classificação de Siewert

Em 1998, o grupo alemão liderado por Siewert e cols.³⁰ publicou uma classificação baseada nos achados endoscópicos do epicentro do tumor, 5 cm acima da TEG e 5 cm abaixo da TEG. Na Figura 3, estão representados a anatomia da transição esofagogástrica e a relação com as possíveis localizações do tumor, acima ou abaixo da Linha Z. Assim, tumores desta localização podem ter acometimento, tanto da cavidade abdominal como da torácica, bem como seu componente de comprometimento linfático.

A partir deste momento, adotou-se que os AJEG seriam classificados, de acordo com a localização. Conforme a classificação de Siewert os tumores são divididos em três tipos: (Figura 4)

- Tipo I: Acima da linha Z, 5 cm acima da transição esofagogástrica (TEG)
- Tipo II: da região da cárdia, 1 cm acima e 5 cm abaixo da TEG
- Tipo III: tumores subcárdicos

Fonte: modificado de Siewert e cols.³⁰

Figura 4 - Classificação de Siewert

Em 2012, após o primeiro consenso europeu ³¹ da “The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)”, houve unanimidade de que a melhor classificação adotada a ser utilizada para AJEG seria a proposta por Siewert.

1.5 PREVALÊNCIA DOS TUMORES DA TRANSIÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA

Além da prevalência dos adenocarcinomas da junção esofagogástrica (JEG) apresentarem diferenças entre Ocidente e Oriente (muito mais prevalente no Ocidente), o que se nota é variação da prevalência destes tumores, conforme a classificação de Siewert: (Tabela 1)

Tabela 1- Prevalência dos adenocarcinoma da junção esofagogástrica, conforme a classificação de Siewert

Pais	I	II	III	Autor	N
Alemanha	38,2% (621)	30,3% (485)	31,5% (496)	Siewert, 2006 ³²	1602
Suécia	54,7% (72)	39,1% (52)	6,8% (9)	Johansson et al. 2008 ³³	133
Japão	1%	48%	51%	Nakamura et al. 2008 ³⁴	140
Japão	3,4%	55,8%	40,8%	Hasegawa et al. 2009 ³⁵	147
Korea	3,7% (23)	7,7% (47)	88,5% (770)	Chung et al. 2009 ³⁶	610
China	14,3% (29)	40% (80)	45,5% (94)	Bai et al. 2007 ³⁷	203
França	40% (480)	42%(500)	18% (212)	Sauvanet et al. 2005 ³⁸	1192

O perfil epidemiológico demonstra que nos tumores Siewert I os pacientes são, em sua maioria, homens, com presença de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica em quase três quartos dos pacientes; já os tumores do tipo II estão relacionados claramente à obesidade e ao refluxo gastro-esofágico de longa data, já mencionados previamente.

1.6 ACOMETIMENTO LINFONODAL, CONFORME A TOPOGRAFIA DA LESÃO NO ADENOCARCINOMA DA JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA

Acredita-se que o AJEG apresenta comportamento biológico, padrão de disseminação linfática e metastática e resposta ao tratamento neoadjuvante diferentes, conforme a localização central do tumor.

A distribuição topográfica dos linfonodos acometidos por metástase é diferente, conforme o tipo de Siewert, representado na Figura 5. Nos tumores de AJEG tipo I as distribuições dos linfonodos são, predominantemente, na transição tóraco-abdominal e mediastino inferior; nos do tipo II, na transição tóraco-abdominal e abdome e, finalmente, nos tipo III, abdominal.

Fonte: modificado de Siewert e cols.³⁹

Figura 5 - Esquema representativo da distribuição linfonodal, conforme a topografia da lesão no adenocarcinoma da junção esofagogástrica

O adenocarcinoma da junção esofagogástrica apresenta disseminação linfática predominantemente ao redor do mediastino póstero-inferior, JEG, pequena curvatura e tronco celíaco ¹⁸.

Em contrapartida, Altorki e cols. relataram alta prevalência (35%) de metástases em linfonodos das cadeias junto aos nervos recorrentes em pacientes com AJEG submetidos à linfadenectomia três campos. Esses autores relataram também a sobrevida de 15% em 5 anos quando havia linfonodos com metástase ⁴⁰. Lerut e cols. observaram a frequência de 23 % de metástases cervicais no AJEG com mortalidade de 100% em 5 anos nesse grupo de pacientes ⁴¹. Feith e cols. também sugerem uma relação entre metástases linfáticas nas regiões subcervical e mediastino superior em pacientes com AJEG e esôfago de Barrett ⁴². Todos estes dados ressaltam a agressividade desses tumores, bem como sua malignidade.

Em relação ao tratamento cirúrgico, os AJEG constituem hoje a principal indicação da via transhiatal ^{43, 44, 45}. Este acesso permite avaliar o AJEG e subdividi-lo do ponto de vista topográfico. De acordo com a classificação topográfica de Siewert e col. ³⁰, vem se indicando no Serviço de Cirurgia do Esôfago do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP, diferentes modalidades de ressecção por acesso transhiatal: esofagectomia distal com gastrectomia total (tumores restritos a cárdia ou aqueles que crescem, preferencialmente, para o estômago), esofagectomia subtotal com gastrectomia proximal ampliada (tumores, atualmente, mais incidentes, localizados na cárdia e esôfago, tipos I e II de Siewert ³⁰) e esofagectomia subtotal com gastrectomia total (lesões que se estendem para ambos os órgãos). Com todas as melhorias técnicas, de cuidados pós-operatórios e de experiência do Serviço de Cirurgia do Esôfago do HCFMUSP com a operação, a

mortalidade diminuiu progressivamente da década de 1990 para o início do século XXI de 9,4% para 4,6% ^{22, 46} analisando-se todos os tumores do esôfago. Houve expressiva redução das complicações cirúrgicas, maiores no período inicial, restando complicações pulmonares e sistêmicas no último período (AVC, infarto do miocárdio, etc).

1.7 TRATAMENTO CIRÚRGICO NO ADENOCARCINOMA DA JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA TIPO I E II DE SIEWERT

Embora o tratamento cirúrgico do AJEG tenha sido constantemente tópico de discussões, é necessário ressaltar alguns itens como: diferenças entre a técnica cirúrgica empregada (acesso cirúrgico) no Oriente e Ocidente (transtorácico versus transhiatal) e o limite impreciso da extensão do acometimento linfonodal, portanto, dificuldade de se determinar a extensão adequada da linfadenectomia.

Apesar das discussões a despeito do acesso da esofagectomia (dois ou três campos), o acesso transtorácico é preferido por vários cirurgiões do Ocidente ^{47, 48, 49}, em parte, porque a grande maioria deles advoga a necessidade de uma linfadenectomia no mínimo infra-carinal ⁵⁰. Com o recente emprego de técnicas minimamente invasivas, associado ao menor número de complicações pós-operatórias e taxas de morbidade, a esofagectomia transtorácica por toracoscopia passou a ser uma das opções dentro do arsenal operatório visando, sobretudo, a uma extensa linfadenectomia ⁵¹. Entretanto, a ressecção radical extensa ainda não

apresentou melhor sobrevida do que a esofagectomia transhiatal em bloco com linfadenectomia estendida ¹¹. Além disso, alguns estudos mostraram que o procedimento extremamente invasivo leva a um aumento considerável de morbidade ^{52, 53, 54, 55}. Assim, a esofagectomia via transhiatal é também muito utilizada no tratamento da AJEG, especialmente, nas lesões tipo I e II.

Após a publicação do CROSS TRIAL ⁵⁶, pacientes com AJEG (com lesão predominantemente esofágica) com estadiamento clínico acima de T2 ou mais do que um gânglio acometido passaram a ser submetidos ao tratamento neoadjuvante com regime de cinco ciclos de carboplatina e paclitaxel com 23 sessões de radioterapia com frações de 1.8Gy concomitante à quimioterapia; o tratamento cirúrgico é programado até 12 semanas após o término da última sessão de radioterapia. Quando a lesão junção esofagogástrica é predominantemente gástrica, a partir da publicação do estudo MAGIC ⁵⁷, optou-se por realizar no Serviço de Cirurgia do Esôfago do HCFMUSP três sessões de quimioterapia seguindo pelo tratamento cirúrgico, 4 semanas após a última sessão. Depois da operação, foram seguidos mais três ciclos de quimioterapia.

A melhora dos resultados cirúrgicos, desde o ano 2000, a introdução de procedimentos minimamente invasivos com linfadenectomias mais extensas em direção à cavidade torácica e a introdução da neoadjuvância, desde 2010, foram modificando o tratamento da AJEG, tornando-se necessário reavaliar os resultados obtidos.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi analisar os resultados do tratamento cirúrgico do AJEG, comparando também com o tipo de esofagectomia: por acesso transhiatal e transtorácico por toracoscopia, quanto à:

1. Ocorrência de complicações e mortalidade;
2. Número de linfonodos ressecados, acometidos, relação ressecados e acometidos;
3. Sobrevida global e livre de doença; e
4. Sobrevida após a recidiva.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Após a aprovação do **Comitê de Ética do Hospital das Clínicas-CAPPesq** (número do Parecer 279.089 – Anexo A) e **aprovação do Comitê de Ética do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo** (NP 369/13 – 28/03/2013 – Anexo B), foram analisados, retrospectivamente, pacientes com diagnóstico histológico de AJEG, tipo Siewert I e II submetidos ao tratamento cirúrgico no período entre 2000 e 2016, no Serviço de Cirurgia do esôfago HCFMUSP e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Otávio Frias Filho - ICESP (Anexo C).

Cinquenta e quatro pacientes foram submetidos à esofagectomia transtorácica por toracoscopia (grupo A) e 93 pacientes, por via transhiatal (grupo B).

Vinte pacientes do grupo A (87,0%) e 16 do grupo B (46,2%) receberam tratamento neoadjuvante (com quimioterapia ou quimioterapia e radioterapia), ambos os grupos foram comparados entre si quanto a esta questão.

3.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Os seguintes dados epidemiológicos foram analisados em ambos os grupos e comparados entre si: idade, sexo, índice de massa corpóreo (IMC), avaliação funcional pré-operatória pela escala de Zubrod (ECOG - Anexo D) e antecedentes pessoais relevantes (diabetes, doença cardiovascular).

3.3 TRATAMENTO CIRÚRGICO

3.3.1 Esofagectomia transhiatal

Este procedimento consiste na dissecação do esôfago por via combinada cervical e abdominal sem abertura do tórax, que foi primeiro descrita na literatura no início do século passado por Wolfgang Denk ⁵⁸. Aprimorada e difundida em nosso meio por Pinotti ⁵⁹ por meio da transecção mediana do diafragma, permitiu dissecação sob visão direta de quase todo o mediastino, obviando-se o inconveniente da dissecação romba “às cegas” do esôfago.

Posição do paciente A esofagectomia subtotal era realizada por duas equipes cirúrgicas que atuavam, respectivamente, uma na área cervical e outra na abdominal (Figura 6A). O paciente era colocado em decúbito dorsal horizontal, com o membro superior direito fletido perpendicular ao tronco, para a aplicação venosa de soluções e de

medicação anestésica. O braço esquerdo ficava na posição supina junto ao corpo. A região cervical esquerda ficava bem exposta com a flexão da cabeça para o lado direito do paciente.

Fonte: modificado de Pinotti e cols⁵²

Figura 6 - Esquema de esofagectomia transhiatal com gastroplastia cervical para tratamento cirúrgico do câncer do esôfago. **A**- Localização das incisões cervical e abdominal, **B**- abertura mediana do diafragma desde o hiato até o apêndice xifoide, **C**- Linha de secção do estômago para preparo do tubo gástrico, **D**- transposição do estômago pelo mediastino posterior com anastomose esofagogástrica cervical

Tempo cervical - Praticava-se cervicotomia esquerda, transversa 2 cm acima da clavícula esquerda, desde a fúrcula esternal até o nível da borda esquerda do músculo esternocleidomastóideo.

Eram incisados, respectivamente, a pele do tecido celular subcutâneo e músculos platisma pré-tireóideo e omohióideo. Pela borda interna do músculo esterno cleidomastóideo, o cirurgião tinha acesso ao esôfago cervical que era isolado, tendo sempre o cuidado de reconhecer o nervo recorrente a fim de evitar sua compressão instrumental ou outro tipo de lesões, que pudessem gerar disfonia temporária ou definitiva. O esôfago era dissecado, progressivamente, no sentido distal ingressando o cirurgião no mediastino proximal.

Tempo abdominal - Após laparotomia mediana, a transição esofagogástrica era exposta, incisando-se, inicialmente, seu peritônio de revestimento, sendo reconhecidos os braços do pilar medial do diafragma e, a seguir, prosseguindo com o isolamento do esôfago distal.

Figura 7 - Abertura do pilar medial do diafragma por técnica esofagectomia transhiatal para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica

O passo técnico seguinte consistia na secção mediana do diafragma do hiato até o apêndice xifoide expondo-se o pericárdio (Figura 6B e 7).

Tempo Mediastinal - Uma vez aberto o diafragma, dissecava-se o esôfago em sua porção torácica com linfadenectomia do mediastino inferior e frequente ressecção das pleuras mediastinais esquerda e direita (Figura 8).

Figura 8 - Acesso ao mediastino inferior com dissecação do esôfago e linfadenectomia próximo a pleura esquerda por técnica esofagectomia transhiatal para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica

A dissecação do esôfago prosseguia na face anterior onde existe tecido gorduroso e conectivo frouxo interposto entre o pericárdio e o esôfago (Figura 9).

Figura 9 - Acesso ao mediastino inferior próximo ao pericárdio e linfadenectomia por técnica esofagectomia transhiatal para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica

Prosseguia-se a dissecação do esôfago proximalmente, liberando-o das estruturas mediastinais, evitando-se a lesão de veias pulmonares (Figura 10).

Figura 10 - Acesso ao mediastino inferior com dissecação do esôfago e linfadenectomia próximo à pleura direita por técnica esofagectomia transhiatal para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica

A partir do segmento alto do terço médio do esôfago, dirigindo-se cranialmente, a dissecação do órgão é feita digitalmente e às cegas em uma extensão aproximada de 5 cm.

O esôfago era então seccionado e o coto distal tracionado para o abdome. A Figura 11 demonstra o mediastino após a esofagectomia e linfadenectomia. Depois da linfadenectomia mediastinal com abertura das pleuras, as cavidades pleurais eram drenadas com dois drenos, um de cada lado da cavidade torácica.

Figura 11 - Aspecto final após ressecção esofágica e linfonodal do mediastino inferior por técnica esofagectomia transhiatal para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica

Tempo abdominal - O estômago é liberado na grande curvatura, preservando-se a arcada proveniente dos vasos gastroepiplóicos. A pequena curvatura é liberada mediante ligadura dos vasos gástricos esquerdos. Realizada a gastroplastia (confecção do tubo gástrico isoperistáltico) com grampeadores manuais e sobressutura (Figura 12).

Figura 12 - Confecção do tubo gástrico com grampeador mecânico com secção da pequena curvatura gástrica. Circulação mantida pela artéria gastroepiplóica direita por técnica esofagectomia transhiatal para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica

A linfadenectomia abdominal foi realizada ao redor das artérias: hepática própria, artéria hepática comum, gástrica esquerda e ao longo dos vasos esplênicos, com ligadura vascular da veia e artéria gástrica esquerda na origem.

A seguir, realizava-se a confecção do tubo gástrico isoperistáltico com grampeador mecânico e sobressuturas (Figuras 6C e 12). O estômago era transposto para a região cervical por meio do mediastino posterior (Figura 6D). O trânsito digestivo era reconstruído com anastomose cervical lateral esofagogástrica com do grampeamento mecânico e segundo plano com pontos separados de prolene 3.0. Seguia-se com drenagem cervical com dreno de penrose fino, fechamento do plástima, subcutâneo e pele.

3.3.2 Esofagectomia transtorácica por toracoscopia

Após a intubação seletiva do brônquio fonte esquerdo, o paciente era colocado em posição prona (Figura 13).

Figura 13 - Posicionamento em posição prona por técnica esofagectomia transtorácica por toracoscopia para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica

Cinco trocateres eram posicionados, conforme a Figura 14. O primeiro de 12 mm era introduzido no limite inferior da escápula direita e os demais posicionados sob visão direta e após utilização de pressão positiva intratorácica de 8 mmHg de CO₂.

Desta forma, mais quatro trocateres, dois de 10 mm e outros dois de 5 mm eram posicionados, quatro deles ao longo de uma linha semicircular indo da borda medial da escápula ao rebordo costal direito posterior. O quinto trocar, posicionado próximo à coluna no ponto médio desta linha. (Figura 14)

Figura 14 - Posicionamentos dos trocateres por técnica esofagectomia transtorácica por toracoscopia para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica. **A-** Trocater de 10 mm na linha hemiescapular posterior no penúltimo espaço intercostal, **B-** Trocater de 10 mm na linha axilar posterior 10 cm abaixo da escápula, **C** – Trocater de 5 mm distando 5 cm da coluna próxima à borda inferior da escápula, **D-** Trocater de 12 mm linha axilar posterior e borda inferior da escápula, **E-** Trocater de 5 mm linha hemi-escapular

Com uma visão ampla das estruturas (Figura 15), a dissecação do esôfago era realizada da parte inferior do mediastino em direção à superior. O esôfago e as cadeias linfonodais periesofágicas inferiores incluindo periaórticos e pericárdicos supradiafrágmaticos eram dissecados. Prosseguindo a dissecação, os linfonodos infracarinais direitos e esquerdos eram removidos, expondo-se os brônquios direito e esquerdo na sua origem na carina (Figura 16).

Figura 15 - Visualização inicial dos campos cirúrgico por técnica esofagectomia transtorácica por toracoscopia para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica. **A**- esôfago, **B**- aorta descendente, **C**- veia ázigos, **D**- Lobo inferior do pulmão direito

Seguia-se o isolamento e secção por sutura mecânica da croça da veia ázigos com grampeador mecânico endoscópico de 60 mm, com carga vascular, e dissecação em direção ao terço superior do esôfago torácico.

Figura 16 - Aspecto após linfadenectomia infra-carinal por técnica esofagectomia transtorácica por toracoscopia para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica. **A**- veia pulmonar esquerda, **B**- veia pulmonar direita, **C**- brônquio fonte esquerdo, **D**- brônquio fonte direito e **E**- carina

Havia preocupação de clipagem do ducto torácico em sua origem próximo ao pilar diafragmático direito e próximo aos vasos intercostais (Figura 17).

Após dissecação completa do esôfago torácico (aspecto final representado na Figura 17), o dreno torácico era posicionado por meio do orifício do trocater mais distal.

Figura 17 Aspecto final mediastinal após esofagectomia com linfadenectomia por técnica esofagectomia transtorácica por toracoscopia para pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica. **A-** ducto torácico clipado, **B-** pleura parietal esquerda, **C-** átrio esquerdo, **D-** aorta descendente, **E-** brônquio fonte esquerdo, **F-** brônquio fonte direito, **G-** carina, **H-** esôfago, **I-** Veia ázigos

Seguia-se com fechamento dos portos, reposicionamento do paciente em decúbito dorsal horizontal com torção da face para o lado direito.

Os tempos abdominais realizados por técnica “Hand-assisted” (dissecção laparoscópica e grampeamento por pequena incisão subcostal direita) e por cervical eram semelhantes ao descritos na esofagectomia transhiatal por via aberta.

3.4 COMPLICAÇÕES E MORTALIDADE

As complicações e óbitos foram analisados conjuntamente e em separado, de acordo com o tipo de esofagectomia.

As principais complicações pós-operatórias avaliadas foram fístula cervical, quilotórax, respiratórias (pneumonia, atelectasia, derrames pleurais e insuficiência respiratória), rouquidão (paralisia ou paresia de cordas vocais), infecção (coleções mediastinais e abscessos). Foram avaliados os óbitos intra-hospitalares em até 90 dias.

3.5 CARACTERÍSTICAS TOPOGRÁFICAS ANÁTOMO-PATOLÓGICAS E DE ESTADIAMENTO DOS PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA

Uma vez retirada a peça cirúrgica, os linfonodos eram dissecados imediatamente pelo cirurgião e separados, de acordo com as cadeias linfonodais localizadas próximas aos sítios anatômicos (conforme a numeração preconizada pela AJCC – Figura 1). Este material era enviado para estudo anátomo-patológico (N) com a peça cirúrgica, ambos em formol.

A localização dos tumores, de acordo com a classificação de Siewert, o grau histológico, pT, pN, a extensão do tumor (cm), a invasão linfática, venosa e perineural e o estágio TNM, de acordo com a UICC, foram avaliadas.

3.6 LINFONODOS RESSECADOS

Os números de linfonodos ressecados (LD) nos pacientes dos grupos A e B foram comparados entre si. Foram também avaliados os linfonodos acometidos (LA) e a relação dos dissecados e acometidos (LD/LA) de cada grupo.

3.7 ANÁLISE DA SOBREVIDA GLOBAL E A LIVRE DE DOENÇA

Foi utilizado para o cálculo da sobrevida global, o tempo (em meses) entre a data da operação e o óbito ou última informação de seguimento.

A sobrevida livre de doença foi calculada pelo tempo de tratamento cirúrgico e ocorrência da recidiva (ou última informação do seguimento).

Pacientes que não tiveram recorrência de doença até o final do seguimento foram considerados como dados “censurados”.

A sobrevida global e a livre de doença foram estudadas no conjunto total dos pacientes e em ambos os grupos, considerando-se o tipo de esofagectomia empregada, o acometimento linfonodal (N0 ou N+) e o estadiamento TNM.

Inicialmente, análise descritiva dos dados foi realizada pela média $\pm$ desvio-padrão para as variáveis quantitativas e percentagens para as variáveis qualitativas.

A partir dos dados de sobrevida, pontos de corte foram pesquisados por meio da maximização da estatística de Log-rank proposta por Lause et al. (1994), objetivando verificar se tal ponto de corte apresentava influência na distribuição do tempo de sobrevida dos pacientes, conforme a técnica de esofagectomia empregada e também a global.

O modelo de Cox de riscos proporcionais (Cox, 1972) simples foi considerado para cada fator de prognóstico estádios TNM e presença e invasão linfonodal.

O modelo de Cox de riscos proporcionais foi utilizado para análise da proporcionalidade dos riscos entre os grupos e de fatores de prognóstico de sobrevivência de 5 anos. Desta forma, foi possível obter uma estimativa para a razão de risco de óbito acompanhada de seu respectivo intervalo de confiança 95%, para cada grupo de um fator prognóstico em relação a outro grupo do mesmo valor, denominada referência.

Considerando-se o conceito de que a linfadenectomia extensa traz melhores resultados nos pacientes com estádios menos avançados, analisou-se também a sobrevida global dos pacientes com estágio TNM igual ou menor que IIB.

3.8 SOBREVIDA GLOBAL E LIVRE DE DOENÇA, CONFORME O TRATAMENTO CIRÚRGICO

Após a análise multivariada dos dados epidemiológicos, clínicos, anátomo-patológicos e cirúrgicos os seguintes fatores foram apresentados para análise quanto à sua relação com a sobrevida global e a livre de doença: tipo de esofagectomia (grupos A e B), sexo, idade, neoadjuvância empregada, estágio clínico pré-operatório, complicações pós-operatórias e presença de invasão linfática, venosa e perineural.

3.9 SOBREVIDA APÓS A RECIDIVA

A recidiva foi separada em: hepática, peritoneal, mediastinal e pulmonar. A sobrevida desses pacientes foi analisada em relação ao local da recidiva.

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis quantitativas foram apresentadas pelas médias, medianas, desvio-padrão e valores mínimo e máximo. Para as variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências e porcentagens.

A associação entre variáveis qualitativas foi avaliada pelo Teste Qui-quadrado de Pearson ou Teste exato de Fisher (dependendo dos valores esperados). O Teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov permitiu definir os testes de comparação entre as variáveis contínuas. Variáveis com distribuição normal foram comparadas pelo Teste t de Student. Já as variáveis com distribuição não normal foram comparadas pelo Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

As curvas de sobrevida foram construídas pelo método de Kaplan-Meier, e a comparação entre as curvas de sobrevida foi realizada pelo Teste log-rank.

Para verificar os fatores relacionados com a sobrevida global e sobrevida livre de doença, utilizou-se o modelo de regressão de Cox.

Foram calculados os *hazard ratio* (HR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Inicialmente, foram calculados os HR não ajustados (análise univariada), e as variáveis que resultaram com valor de p menor que 0,20 foram consideradas candidatas para o modelo múltiplo, também chamado de análise multivariada (modelo ajustado). Finalmente, as variáveis com valor de $p < 0,05$ foram consideradas como fatores relacionados com a sobrevida, ajustados por duas variáveis de interesse (grupo A ou B e localização do tumor).

O nível de significância adotado em todos os testes foi 5%. As análises foram realizadas no software estatístico SPSS v.18 for Windows.

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 EMPREGO DA NEOADJUVÂNCIA

O grupo A apresentou maior número de casos com tratamento neoadjuvante com radioterapia/quimioterapia ($p < 0,001$); entretanto, não houve diferença quanto ao emprego de quimioterapia ($p = 0,202$) nos dois grupos de cirurgia (Tabela 2).

Tabela 2 - Emprego de neoadjuvância, conforme o tipo de operação em pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica

Característica		Grupo		Total	Valor de p
		Toracosopia	Transhiatal		
		n = 54	n = 93	n = 147	
		n (%)	n (%)	n (%)	
<i>Rdt/QT</i>	Não	16 (29,6)	67 (72,0)	83 (56,5)	<0,001¹
	Sim	38 (70,4)	26 (28,0)	64 (43,5)	
<i>QT</i>	Não	45 (83,3)	76 (81,7)	121 (82,3)	0,202¹
	Sim	09 (16,7)	17 (18,3)	26 (17,7)	

Rdt: radioterapia; QT: quimioterapia. ¹ Teste Qui-quadrado de Pearson

4.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Os dados epidemiológicos estão referidos na Tabela 3. A idade foi maior nos dos pacientes submetidos à esofagectomia transhiatal ($p=0,009$). Os demais parâmetros analisados foram semelhantes.

Tabela 3 - Características epidemiológicas do total de pacientes com adenocarcinoma da junção esofagogástrica, conforme o tipo de operação empregado

Característica		Grupo		Total	Valor de p
		Toracosopia	Transhiatal		
		n = 54	n = 93	n = 147	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Sexo	Feminino	6 (11,1)	11 (11,8)	17 (11,6)	0,896 ¹
	Masculino	48 (88,9)	82 (88,2)	130 (88,4)	
Idade (anos)	Média (DP)	61,11 (9,03)	65,72 (10,73)	64,03 (10,35)	0,009 ²
	Mediana (vmín-vmáx)	62,50 (37-84)	65,00 (36-94)	64,00 (36-94)	
IMC categoria	Eutrófico	46 (85,2)	78 (83,9)	124 (84,4)	0,833 ¹
	Sobrepeso	8 (14,8)	15 (16,1)	23 (15,6)	
ECOG pré-cirurgia[§]	Escore 0	50 (92,6)	79 (84,9)	129 (87,8)	0,173 ¹
	Escore 1	4 (7,4)	14 (15,1)	18 (12,2)	
Diabetes	Não	39 (72,2)	67 (72,0)	106 (72,1)	0,981 ¹
	Sim	15 (27,8)	26 (28,0)	41 (27,9)	
Doença cardiovascular	Não	21 (38,9)	34 (36,6)	55 (37,4)	0,778 ¹
	Sim	33 (61,1)	59 (63,4)	92 (62,6)	

DP: desvio padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo; ¹ Teste Qui-quadrado de Pearson; ² Teste t de Student, [§] Escore 0: Totalmente ativo e sem restrições de atividade; e Escore 1: Restrito a atividades físicas, mas deambulando e apto a realizar atividades laborais leves. ¹ Teste Qui-quadrado de Pearson; ² Teste exato de Fisher.

4.3 COMPLICAÇÕES E MORTALIDADE

Nos dados da Tabela 4 estão representadas as principais complicações observadas no total de pacientes e em ambos os grupos.

O número absoluto de complicações respiratórias foi maior em pacientes submetidos à esofagectomia por toracoscopia, embora não tenha sido demonstrada diferença significativa entre os grupos A e B. As complicações respiratórias mais observadas foram atelectasias segmentares.

Um paciente apresentou pneumotórax residual, provavelmente, relacionado à fistula aérea periférica de baixo fluxo.

A paralisia temporária ou definitiva de cordas vocais traduzidas pela rouquidão e as infecções cirúrgicas foram mais frequentes no grupo A (ambas com $p=0,017$).

Outras complicações e eventos não foram associados com o tipo de cirurgia (Tabela 4).

A maior parte das complicações infecciosas estava relacionada à atelectasia complicada por broncopneumonia (diagnóstico feito por alteração radiológica, exames laboratoriais e quadro clínico, como alteração da coloração expectorada).

A mortalidade em até 90 dias foi semelhante entre os dois grupos. No grupo A, houve um óbito decorrente de fístula cervical com drenagem para o mediastino e outro por infarto agudo do miocárdio. Já no grupo B, dois óbitos estiveram relacionados à choque cardiogênico, um paciente faleceu por

broncoaspiração maciça e outro por fístula com drenagem para o mediastino.

Tabela 4 - Complicações pós-operatórias do total de pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica, conforme o tipo de esofagectomia empregado

Característica		Grupo		Total	Valor de p
		Toracosopia	Transhiatal		
		n = 54	n = 93	n = 147	
		n (%)	n (%)	n (%)	
<i>Complicações PO</i>	Não	27 (50,0)	60 (64,5)	87 (59,2)	0,084 ¹
	Sim	27 (50,0)	33 (35,5)	60 (40,8)	
<i>Fístula</i>	Não	48 (88,9)	80 (86,0)	128 (87,1)	0,617 ¹
	Sim	6 (11,1)	13 (14,0)	19 (12,9)	
<i>Quilotórax</i>	Não	53 (98,1)	93 (100)	146 (99,3)	0,367 ²
	Sim	1 (1,9)	0	1 (0,7)	
<i>Complicações respiratórias</i>	Não	46 (85,2)	85 (91,4)	131 (89,1)	0,244 ¹
	Sim	8 (14,8)	8 (8,6)	16 (10,9)	
<i>Rouquidão/ paralisia de cordas vocais</i>	Não	50 (92,6)	93 (100)	143 (97,3)	0,017²
	Sim	4 (7,4)	0	4 (2,7)	
<i>Infecções cirúrgicas</i>	Não	50 (92,6)	91 (97,9)	143 (97,3)	0,017²
	Sim	4 (7,4)	2 (2,1)	4 (2,7)	
Mortalidade		2 (3,7)	4 (4,3)	6 (4,08%)	0,342²

IO: intra-operatório; PO: pós-operatório; § Escore 0: Totalmente ativo e sem restrições de atividade; e Escore 1: Restrito a atividades físicas, mas deambulando e apto a realizar atividades laborais leves.

¹ Teste qui-quadrado de Pearson; ² Teste exato de Fisher.

4.4 CARACTERÍSTICAS ANÁTOMO-PATOLÓGICAS, TOPOGRÁFICAS E DE ESTADIAMENTO

As características histopatológicas e topográficas estão apresentadas nos dados da Tabela 5. Não houve diferença entre os grupos A e B quanto à localização do tumor, grau histológico, pT, pN, estágio TNM, extensão do tumor (cm), invasão linfática, invasão venosa e invasão perineural ($p>0,05$).

Tabela 5 - Características anátomo-patológicas de peças cirúrgicas de paciente com AJEG submetidos a tratamento cirúrgico por via toracoscopia e transhiatal

Característica		Grupo		Total	Valor de p
		Toracoscopia	Transhiatal		
		n = 54	n = 93	n = 147	
		n (%)	n (%)	n (%)	
<i>Localização topográfica</i>	Siewert I	17 (57,4)	25(64,5)	42 (61,9)	0,392 ¹
	Siewert II	37 (42,6)	68(35,5)	105 (38,1)	
<i>Grau histológico</i>	0	2 (3,7)	2 (2,2)	4 (2,7)	
	1	7 (13,0)	14 (15,1)	21 (14,3)	
	2	24 (44,4)	51 (54,8)	75 (51,0)	
	3	21 (38,9)	26 (28,0)	47 (32,0)	
<i>pT</i>	0	3 (5,6)	2 (2,2)	5 (3,4)	
	1	8 (14,8)	16 (17,2)	24 (16,3)	
	2	5 (9,3)	20 (21,5)	25 (17,0)	
	3	35 (64,8)	52 (55,9)	87 (59,2)	
	4	0	3 (3,2)	3 (2,0)	
	4a	3 (5,6)	0	3 (2,0)	
<i>pN</i>	0	21 (38,9)	41 (44,1)	62 (42,2)	
	1	7 (13,0)	18 (19,4)	25 (17,0)	
	2	14 (25,9)	16 (17,2)	30 (20,4)	
	3	12 (22,2)	18 (19,4)	30 (20,4)	
<i>Estádio</i>	1	8 (14,8)	17 (18,3)	25 (17,0)	0,271 ³
	1A	1 (1,9)	1 (1,1)	2 (1,4)	
	1B	2 (3,7)	0	2 (1,4)	
	2A	0	7 (7,5)	7 (4,8)	
	2B	12 (22,2)	22 (23,7)	34 (23,1)	
	3A	9 (16,7)	14 (15,1)	23 (15,6)	
	3B	8 (14,8)	13 (14,0)	21 (14,3)	
	3C	14 (25,9)	19 (20,4)	33 (22,4)	
<i>Extensão do tumor</i>	Média (DP)	3,80 (2,58)	3,92 (2,17)	3,88 (2,32)	0,753 ³
	Mediana (vmín-vmáx)	3,75 (0-12,50)	3,50 (0-10,5)	3,50 (0-12,50)	
<i>Invasão linfática</i>	Não	23 (42,6)	44 (47,3)	67 (45,6)	0,580 ¹
	Sim	31 (57,4)	49 (52,7)	80(54,4)	
<i>Invasão venosa</i>	Não	26 (48,1)	54 (58,1)	80 (54,4)	0,245 ¹
	Sim	28 (51,9)	39 (41,9)	67 (45,6)	
<i>Invasão perineural</i>	Não	21 (38,9)	34 (36,6)	55 (37,4)	0,778 ¹
	Sim	33 (61,1)	59 (63,4)	92 (62,6)	

DP: desvio-padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo; TEG: trato esôfago-estômago. ¹ Teste Qui-quadrado de Pearson; ² Teste exato de Fisher; ³ Teste t de Student.

4.5 LINFONODOS RESSECADOS

No grupo A, foram ressecados de 15 a 73 linfonodos (média de 31,89 $\pm$ 8,2) e 1 a 25 linfonodos estavam acometidos (média de 3,96 $\pm$ 1,7), já no grupo B foram ressecados de 14 a 48 linfonodos (média de 20,73 $\pm$ 7); 1 a 14 linfonodos estavam acometidos (média 4,25 $\pm$ 1).

O número de linfonodos ressecados no grupo A foi maior ($p < 0,001$). Não houve diferença entre o número de linfonodos acometidos ($p = 0,721$) e na relação LD/LA em ambos os grupos ($p = 0,696$). Os dados estão representados na Tabela 6.

Tabela 6 - Número e características dos linfonodos ressecados de pacientes com adenocarcinoma da junção esofagogástrica submetidos a tratamento cirúrgico por esofagectomia transtorácica por toracoscopia e transhiatal

Característica		Grupo		Total	Valor de p
		Toracoscopia	Transhiatal		
		n = 54 n (%)	n = 93 n (%)	n = 147 n (%)	
<i>Linfonodos ressecados</i>	Média (DP)	31,89 (17,65)	20,73 (12,70)	24,83 (15,62)	<0,001¹
<i>Linfonodos acometidos</i>	Mediana (vmín-vmáx)	30 (3-73)	19 (2-85)	22 (2-85)	
	Mediana (vmín-vmáx)	2 (0-25)	1 (0-34)	1 (0-34)	
<i>LA/LD (%)</i>	Média (DP)	15,59 (21,44)	20,56 (28,12)	18,73 (25,90)	0,696 ¹
	Mediana (vmín-vmáx)	5,86 (0-92,31)	5,88 (0-97,14)	5,88 (0-97,14)	

DP: desvio-padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo; LA/LD: linfonodos acometidos/linfonodos dissecados; ¹ Teste de Mann-Whitney.

4.6 ANÁLISE DE SOBREVIDA GLOBAL E A DE TEMPO LIVRE DE DOENÇA

4.6.1 Análise de sobrevida global

Curvas de sobrevida global e por tipo de operação foram calculadas e apresentadas nos Gráficos 1 e 2, respectivamente. Não houve diferença entre as curvas de sobrevida global, conforme o tipo de operação ($p=0,298$) (Gráfico 2).

A média de seguimento dos pacientes foi de 31,3 meses $\pm 7,8$ (4-192 meses) e a mediana 27,3 meses $\pm 5,4$.

Gráfico 1 - Curva de sobrevida global dos pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia

Gráfico 2 - Curva de sobrevida global dos pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia transtorácica por toracoscopia e transhiatal

A sobrevida livre de doença do total de pacientes com AJEG foi 45,6% (Gráfico 3).

A sobrevida livre de doença foi 40% no grupo A e 46% no grupo B, não houve diferenças entre os dois grupos estudados ($p=0,777$) (Gráfico 4).

Gráfico 3 - Curva de sobrevida livre de doença dos pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia

Gráfico 4 - Curvas de sobrevida livre de doença dos pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica, conforme o tipo de esofagectomia

O Gráfico 5 demonstra as curvas de sobrevida, conforme o estadiamento TNM de todos os pacientes submetidos a esofagectomia no estágio I e 2A, a sobrevida de 5 anos foi 80%, 64% no estágio 2B, 51% no 3A, 35% no 3B e, somente, 21% no 3C.

Gráfico 5 - Curvas de sobrevida global, conforme o estadiamento TNM em pacientes com adenocarcinoma da junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia ($p=0,001$)

O Gráfico 6 demonstra as curvas de sobrevida, conforme o estadiamento dos pacientes submetidos à esofagectomia transtorácica por toracoscopia. No estágio I, a sobrevida em 5 anos foi 100%, 60% nos estádios 2B e 3A, 55% no estágio 3B e 20% no 3C.

Gráfico 6 - Curvas de sobrevida, conforme o estadiamento da 7ª. edição da UICC dos pacientes com AJEG submetidos à esofagectomia transtorácica por toracoscopia. São Paulo, 2000-2016. (p=0,273)

O Gráfico 7 demonstra as curvas de sobrevida, conforme o estadiamento dos pacientes submetidos à esofagectomia transhiatal. No estágio I, a sobrevida de 5 anos foi 70%, 60% nos estádios 2A e 2B, 40% nos 3A e 3B e 20% no estágio 3C.

Gráfico 7 - Curvas de sobrevida, conforme o estadiamento TNM em pacientes com adenocarcinoma da junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia transhiatal

No Gráfico 8, está representada a análise da sobrevida global dos pacientes até o estágio 2B, submetidos à esofagectomia transhiatal em comparação à dos pacientes tratados por esofagectomia transtorácica por toracoscopia. Houve maior sobrevida dos pacientes submetidos à esofagectomia transtorácica por toracoscopia. ($p=0,001$)

Gráfico 8 - Curvas de sobrevida, conforme o estadiamento TNM em pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica com estágio até o estágio 2B submetido à esofagectomia transtorácica por toracoscopia comparado à transhiatal ($p=0,001$)

No Gráfico 9, está representada a curva da sobrevida global de todos os pacientes da casuística, de acordo com a presença de acometimento tumoral nos linfonodos (N+) ou ausência (N0). ($p=0,001$)

Gráfico 9 - Curvas de sobrevida, conforme presença (N+) ou ausência (N0) de linfonodo acometido em pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia transtorácica por toracoscopia comparados à transhiatal ($p=0,001$)

No Gráfico 10, está representada a curva da sobrevida global de todos os pacientes da casuística, de acordo com o número de linfonodos acometidos por tumor, observando-se distinção entre eles (N0, N1, N2 e N3). ($p=0,001$)

Gráfico 10 - Curvas de sobrevida, conforme o número de linfonodos acometidos em pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia transtorácica por toracoscopia comparados à transhiatal ($p=0,001$)

No Gráfico 11, está representada a curva da sobrevida global livre de doença de todos os pacientes da casuística, de acordo com a presença de linfonodos (N+) ou ausência (N0). ($p=0,001$)

Gráfico 11 - Curvas de sobrevida livre de doença, conforme presença (N+) ou ausência de linfonodo acometido em pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia transtorácica por toracoscopia comparados à transhiatal ($p=0,001$)

4.7 FATORES RELACIONADOS À SOBREVIDA GLOBAL E A LIVRE DE DOENÇA

Na avaliação dos fatores relacionados à sobrevida global, pacientes que tiveram infecção cirúrgica apresentaram quase risco de óbito dez vezes maior ($p=0,001$). Pacientes diabéticos tiveram risco de óbito maior duas vezes ($p=0,038$); e a presença de invasão linfática foi fator de pior prognóstico ($p=0,005$) (Tabela 7).

Tabela 7 - Fatores relacionados com a sobrevida global em pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia

Variável		Óbitos/ Total	HR _{não ajustado}	Valor de p	HR _{ajustado}	Valor de p
Grupo	Torascoscopia	18/54	1,00		1,00	
	Transhiatal	40/93	0,74 (0,42-1,31)	0,300	0,95 (0,50-1,81)	0,886
Localização Topografica	Siewert I	17/42	1,00		1,00	
	Siewert II	46/105	1,31 (0,16-10,68)	0,799	0,80 (0,10-6,77)	0,841
Sexo	Feminino	7/17	1,00			
	Masculino	51/130	0,87 (0,40-1,92)	0,735		
Idade (anos)			0,99 (0,97-1,02)	0,543		
QT	Não	44/111	1,00			
	Sim	14/36	1,36 (0,74-2,50)	0,324		
Rdt/QT	Não	39/83	1,00			
	Sim	24/64	0,75 (0,30-1,88)	0,541		
Complicações PO	Não	36/87	1,00			
	Sim	22/60	1,03 (0,60-1,74)	0,927		
Fístula	Não	49/128	1,00			
	Sim	9/19	1,19 (0,58-2,42)	0,635		
Complicações respiratórias	Não	50/131	1,00			
	Sim	8/16	1,57 (0,74-3,31)	0,238		
Infecções cirúrgicas	Não	55/143	1,00		1,00	
	Sim	3/4	5,95 (1,81-19,61)	0,003	9,96 (2,43-40,74)	0,001
IMC categórico	Eutrófico	45/124	1,00			
	Sobrepeso	13/23	1,31 (0,71-2,43)	0,394		
Diabetes mellitus	Não	34/106	1,00		1,00	
	Sim	24/41	2,01 (1,19-3,39)	0,009	1,79 (1,03-3,09)	0,038
Doença cardiovascular	Não	23/55	1,00			
	Sim	35/92	1,18 (0,70-2,01)	0,531		
ECOG pré- operatório	Escore 0	49/129	1,00			
	Escore 1	9/18	1,16 (0,57-2,37)	0,676		
Invasão linfática	Não	18/67	1,00		1,00	
	Sim	40/80	2,37 (1,36-4,16)	0,003	2,54 (1,33-4,82)	0,005
Invasão venosa	Não	25/80	1,00			
	Sim	33/67	2,13 (1,26-3,61)	0,005		
Invasão perineural	Não	25/80	1,00			
	Sim	33/67	1,71 (0,97-3,02)	0,064		
Linfonodo	N0	62/147	1,00	0,046		
Acometido	N+	85/147	1,05 (1,02-1,08)			
Grau histológico	1/2/3	147	1,00	0,07		
			1,2 (0,9-1,2)			

Os fatores relacionados à sobrevida livre de doença foram: presença de diabetes mellitus ($p=0,049$) e invasão linfática ($p=0,010$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Fatores relacionados com a sobrevida livre de doença em pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogastrica submetidos à esofagectomia

Variável		Recidiva/Total	HR _{não ajustado}	Valor de p	HR _{ajustado}	Valor de p
Grupo	Torascopia	18/54	1,00		1,00	
	Transhiatal	45/93	1,08 (0,62-1,88)	0,783	1,03 (0,59-1,82)	0,912
Localização topografica	Siewert I	17/42	1,00		1,00	
	Siewert II	46/105	1,11 (0,14-8,89)	0,921	0,73 (0,09-6,00)	0,769
Sexo	Feminino	8/17	1,00			
	Masculino	55/130	0,99 (0,47-2,08)	0,975		
Idade (anos)			0,98 (0,96-1,00)	0,103		
Ano da cirurgia	2000-2010	38/69	1,00			
	2011-2017	25/78	0,85 (0,51-1,41)	0,528		
Rdt/QT	Não	39/83	1,00			
	Sim	24/64	0,98 (0,59-1,64)	0,950		
QT	Não	46/111	1,00			
	Sim	17/36	1,30 (0,74-2,27)	0,359		
Complicações IO	Não	52/118	1,00			
	Sim	11/29	0,95 (0,50-1,83)	0,885		
Complicações PO	Não	43/87	1,00			
	Sim	20/60	0,71 (0,42-1,20)	0,198		
Fístula	Não	54/128	1,00			
	Sim	9/19	1,02 (0,50-2,06)	0,961		
Complicações respiratórias	Não	56/131	1,00			
	Sim	7/16	1,22 (0,56-2,68)	0,619		
IMC categórico	Eutrófico	51/124	1,00			
	Sobrepeso	12/23	1,14 (0,61-2,13)	0,690		
Diabetes mellitus	Não	42/106	1,00		1,00	
	Sim	21/41	1,71 (1,01-2,90)	0,046	1,73 (1,00-2,99)	0,049
Doença cardiovascular	Não	28/55	1,00			
	Sim	35/92	0,97 (0,59-1,60)	0,916		
Tabagismo	Não	15/27	1,00			
	Sim	48/120	0,61 (0,34-1,09)	0,093		
ECOG pré-operatório	Escore 0	54/129	1,00			
	Escore 1	9/18	1,02 (0,51-2,08)	0,948		
Invasão linfática	Não	19/67	1,00		1,00	
	Sim	44/80	2,35 (1,37-4,04)	0,002	2,14 (1,20-3,82)	0,010
Invasão venosa	Não	26/80	1,00			
	Sim	37/67	2,06 (1,25-3,42)	0,005		
Invasão perineural	Não	17/80	1,00			
	Sim	46/67	1,73 (0,99-3,02)	0,054		
Linfonodo Acometido	N0	62/147	1,00	0,007		
	N+	85/147	2,154 (1,23-3,76)			

Rdt: radioterapia; QT: quimioterapia. IO: intra-operatório; PO: pós-operatório; § Escore 0: Totalmente ativo e sem restrições de atividade; e Escore 1: Restrito a atividades físicas, mas deambulando e apto a realizar atividades laborais leves.

4.8 SOBREVIDA APÓS A RECIDIVA

A localização da recidiva está demonstrada na Tabela 9. Observou-se recidiva hepática em 34,9%, peritoneal em 25,4%, mediastinal em 20,6%, (sendo somente dois casos no grupo de toracoscopia) e pulmonar em 19,1%.

Tabela 9 - Localização das recidivas em pacientes com AJEG submetidos à esofagectomia

Local da Recidiva	Frequência	Porcentagem
Hepática	22	34,9
Peritônio	16	25,4
Mediastinal	13	20,6
Pulmonar	12	19,1
Total	63	100,0

Comparando-se a sobrevida dos pacientes com diferentes locais de recidiva, nota-se diferença importante a longo prazo (Gráfico 12). Os pacientes que apresentaram melhor evolução foram os com metástase pulmonar, seguidos pelos com recidiva hepática ou mediastinal e peritoneal ($p=0,001$).

Gráfico 12 - Curvas de sobrevida, conforme o estadiamento de pacientes com adenocarcinoma da junção esofagogastrica submetidos à esofagectomia ($p=0,001$)

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

O adenocarcinoma da junção esofagogástrica é uma das neoplasias que mais cresce em casos novos nos últimos anos ¹⁻¹⁰, associado a fatores de risco como obesidade ¹⁶⁻²⁷ e doença do refluxo gastro-esofágico ¹¹⁻¹⁵. Goodwin e cols. relacionam a presença de sobrepeso ao risco relativo de 1,51 a cada 5 kg/m² de índice de massa corpórea acima do peso para o desenvolvimento de AJEG ⁶⁰. Apesar da população neste estudo ser na sua grande maioria eutrófica do ponto de vista nutricional, cerca de quinze por cento apresentava sobrepeso mesmo com a perda de peso ponderal pela disfagia e cerca de 27,9% dos pacientes apresentam diabetes mellitus, o que parece estar relacionado às alterações metabólicas ligadas à obesidade. Além disso, 62,6% apresentavam hipertensão arterial sistêmica e mais de oitenta por cento eram tabagistas, o que definitivamente se relaciona com o grupo de risco para desenvolvimento do AJEG.

O prognóstico do AJEG é variado. No Japão a sobrevida é estimada em 40%-60% em 5 anos, melhor que os 20% nos países do ocidente, mas este fato é explicado pelo alto número (65%) de casos T3/T4 vistos ao diagnóstico no ocidente. Ainda no ocidente o perfil é de tumores de localização mais proximal, da junção esofagogástrica, na sua maioria do tipo anel de sinete, indiferenciado. Já no oriente, a maioria dos tumores são médio-distais com tipo intestinal e com tratamento mais precoce (concordante com o momento do diagnóstico), assim do ponto de vista

técnico, mais favoráveis ao tratamento cirúrgico, com menores taxas de complicações pós-operatórias^{43, 44, 45, 61}.

Recentemente, Tustumi et al.⁸ publicaram um estudo transversal no HCFMUSP e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (serviço quartenário) em que os mais de 550 pacientes com neoplasia de esôfago tratados no serviço apresentavam uma taxa de sobrevida global de 22,8% no carcinoma espinocelular e 20,2% no AJEG (tipo I, II e III). A porcentagem de intenção curativa no AJEG foi de somente 30,4% com uma sobrevida média dos submetidos ao tratamento cirúrgico de 58% em 5 anos.

A classificação de Siewert para AJEG é mundialmente empregada na literatura, entretanto apresenta algumas limitações como a identificação do epicentro do tumor, pois considerando que a transição esôfago gástrica é de cerca de 4 cm e a média global de extensão tumoral encontrada neste presente estudo foi de 3,88 cm, a determinação exata do epicentro ficou comprometida, não diferenciando claramente a sobrevida do Siewert tipo I do tipo II ($p=0,8$). Curtis et al.⁶² demonstraram um desacordo de 42% entre a determinação clínica endoscópica e patológica do epicentro do tumor. Em localizações em que a ocorrência de Esôfago de Barrett é altamente prevalente como na Alemanha, Suécia e França, a identificação do tipo I é facilitada, o que pode promover uma distinção dos subtipos, entretanto no nosso meio essa prevalência é baixa, segundo Szachnowicz et al.¹⁹. Outro fator incerto é a potencial relação do tipo II com a degeneração maligna de Esôfago Barrett curto ou ultracurto ou um subtipo do tumor gástrico. Alguns estudos mostram uma prevalência de metaplasia intestinal no tipo II de 28%,

fato esse que caracteriza um padrão misto de tumor (28% de metaplasia e 72% de padrão gástrico) ⁵⁵, o que o torna de pior prognóstico comparado com os do tipo I.

Em relação à fisiopatologia do AJEG, conforme a classificação topográfica de Siewert, Theisen et al. observaram a associação de AJEG com Esôfago de Barrett em até 97% dos casos ⁶³. A carcinogênese é mediada através da inflamação causada pelo refluxo gastro-esofágico com o comprometimento do esfíncter inferior do esôfago. Por este motivo, alguns pacientes com hérnia de hiato têm sido considerados como de alto risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma de esôfago ^{64, 65}. Beddy et al. relacionaram a gordura visceral com a ocorrência de AJEG Siewert tipo I ⁶⁶. Pacientes com AJEG Siewert tipo I geralmente são mais obesos, apresentam sintomas frequentes de refluxo, tem hérnia de hiato e são etilistas sociais, ao passo que os tipo II e III apresentam comportamento semelhante aos tumores gástricos, como associação com *H pylori* e metaplasia intestinal.

Outro aspecto importante é a distribuição linfonodal conforme a classificação topográfica do AJEG, cuja teoria é de que a própria anatomia da drenagem linfática seja diferente conforme a topografia da lesão tumoral. Nos pacientes com AJEG Siewert tipo I, o refluxo gastro-esofágico leva a uma esofagite intensa com obliteração dos plexos linfáticos próximos à transição esofagogástrica.

Particularmente no Siewert tipo II, a distribuição linfonodal é predominantemente pericárdica, pequena curvatura e em 15% pode haver

acometimento da área peri-aórtica (inter aorto-caval) e ainda acometimento dos linfonodos do mediastino inferior. Ainda no Siewert tipo II, Meier et al. observaram que quando o estadiamento é superior a T2 nos tumores que ultrapassam a TEG em extensão até 1,5 cm há risco baixo de haver acometimento linfonodal mediastinal paraesofágico (16% vs 47% $p=0,016$). Entretanto, os tumores T3-T4 apresentam até 71% de linfonodos mediastinais paraesofágicos ⁶⁷. Trata-se, portanto, de um tumor do esôfago, podendo ocorrer metástases linfonodais mais altas no tórax, o que justamente tem motivado o emprego da via transtorácica para a linfadenectomia. Os maiores sítios de metástases a distância são fígado e pulmão ³⁸.

O grau histológico do tumor também interfere na sobrevida do AJEG. O estudo publicado por Heger et al. ⁶⁸ em 2014 mostrou que o grau histológico adenocarcinoma em anel de sinete (presença de mais de 50% de células em anel de sinete) apresenta uma resposta ao tratamento neoadjuvante pior do que os demais grupos histológicos. De forma semelhante, observamos no nosso estudo com cerca de 32% de tumores com grau histológico 3, uma tendência ($p=0,07$) a uma menor sobrevida global neste grupo de pacientes (Tabela 7).

Após a publicação do novo estadiamento da AJCC ²⁸, o número de linfonodos comprometidos passou a ter uma relevância ainda maior, na medida em que se relacionou com pior prognóstico. Entretanto, a linfadenectomia extensa ainda representa uma grande discussão em relação

ao seu real benefício, somado com o advento da neoadjuvância que potencialmente promove uma redução do estadiamento ganglionar.

Diversos fatores estão envolvidos no tratamento cirúrgico do AJEG, como a técnica operatória, extensão da esofagectomia e gastrectomia, extensão da linfadenectomia, estadiamento e cuidados pós-operatórios. A tentativa de ressecção curativa (R0) e os bons resultados alcançados estão intimamente relacionados ao estadiamento, e com o advento da melhoria dos exames pré-operatórios, aumento da sensibilidade e especificidade dos exames e novos métodos de imagem (PET TC, Ultrassom endoscópico), houve um avanço na acurácia do estadiamento. Este fato associado a um melhor estado nutricional dos pacientes e recentemente a implementação da neoadjuvância e da cirurgia minimamente invasiva tem mostrado melhores resultados cirúrgicos.

Em relação a neoadjuvância, o estudo MAGIC trial comparou cirurgia exclusiva com grupo de pacientes submetidos a quimioterapia peri-operatória (epirrubicina, cisplatina e 5-fluoracil), mostrando um ganho de sobrevida de 13% no grupo submetido a quimioterapia pré-operatória. Em 2012 foi publicado pelo grupo holandês o CROSS trial ⁵⁶, que observou um aumento na ressecabilidade de 23%, aumento na sobrevida global de 13% e resposta patológica completa de 29% quando realizado quimioterapia (carboplastina e placlitaxel) com radioterapia concomitante. No Serviço de Cirurgia do Esôfago do HCFMUSP-ICESP, após reunião multidisciplinar, optamos pelo tratamento neoadjuvante com quimioterapia e radioterapia nos casos de AJEG com acometimento predominantemente esofágico, ao passo

que nos casos com acometimento subcárdico/gástrico, optamos pelo tratamento com quimioterapia peri-operatória aos moldes do MAGIC trial.

Os pacientes foram submetidos ambulatorialmente aos exames de estadiamento com tomografia computadorizada de tórax e abdome e PET-TC. Quando tinham tumores maiores que T2 e/ou com linfonodo positivo ao PET indicava-se a neoadjuvância.

Entretanto, para a indicação do tratamento neoadjuvante existe a dependência completa dos exames de estadiamento, cuja acurácia no estadiamento linfonodal exato é limitada. A acurácia da tomografia computadorizada em relação ao linfonodo metastático é baixa ⁶⁹, pois em média os linfonodos metastáticos apresentam diâmetro de 6,7 mm e os linfonodos normais 5,0 mm e apenas 12% dos linfonodos acometidos apresentam diâmetro maior do que 1,0 cm ⁷⁰. Já o ultrassom endoscópico apresenta acurácia de 75% ⁷¹ no câncer de esôfago, mas nos tumores de transição esofagogástrica, devido a anatomia da junção, existe uma grande distância entre os linfonodos abdominais e o probe. Assim, o PET-TC, que apresenta sensibilidade de 97% e especificidade de 67% ⁷² é o exame de eleição para avaliação do estadiamento ganglionar no AJEG.

A esofagectomia transhiatal difundida por Akiyama ⁷³ no Japão em 1975, por Orringer ⁷⁴ nos Estados Unidos em 1978 e por Pinotti ⁷⁵ no Brasil em 1976, passou a ser a via de acesso preferencial no AJEG nos tipos I e II de Siewert no Serviço de Esôfago do HCFMUSP. Segundo Sallum et al. ⁷⁶ em 1997, a sobrevida global média dos pacientes com AJEG tipo I e II era de 27,5% em 5 anos; em 2004 segundo Cecconello et al. ⁷⁷ a sobrevida

média era de 35,5%; e no presente estudo a sobrevida global encontrada foi de 42,3% e sobrevida livre de doença de 45,6%. Entretanto, não houve diferença de sobrevida global entre as duas técnicas operatórias empregadas (transhiatal e transtorácica).

A experiência adquirida nas disseções linfonodais (mediastinais, paratraqueais e recorreciais) no tratamento cirúrgico do CEC de esôfago ⁷⁸ e os resultados animadores da linfadenectomia na esofagectomia minimamente invasiva por toracoscopia ⁷⁹ (baixa morbidade e mortalidade), nos motivaram a estender as linfadenectomias torácicas no AJEG nos últimos anos.

Em 2005 estudo prospectivo randomizado multicêntrico realizado por 6 instituições japonesas incluindo o National Câncer Center de Tóquio e patrocinadas pelo ministério da saúde, que comparou a via transhiatal com a via transtorácica teve o protocolo interrompido antes do seu término por melhores resultados imediatos (menor mortalidade) e tardios (melhor sobrevivência de 3 e 5 anos) para a via transhiatal nos tumores da JEG ⁸⁰. Outro estudo randomizado japonês comparou pacientes Siewert II e III submetidos a esofagectomia transhiatal com transtorácica esquerda observando maior morbidade no grupo transtorácica sem evidencia de aumento de sobrevivência neste grupo ⁶¹.

Estudo prospectivo randomizado comparando esofagectomia transtorácica com transhiatal no AJEG tipo II mostrou que apesar de uma tendência a maior taxa de morbidade no grupo transtorácica, esse acesso parece ser (forte associação) melhor para Siewert tipo I (sobrevida em 5

anos no tipo I 39% e no tipo II 27% no grupo submetido a transtorácica), mas não para tipo II ⁸¹.

Omloo e cols., em 2007, compararam em estudo clínico prospectivo randomizado de pacientes com AJEG tipo I e II de Siewert submetidos a esofagectomia transtorácica com transhiatal, observando sobrevida global do grupo da transhiatal de 34% e transtoracica por toracotomia de 36% ($p=0,71$), não encontrando diferença estatística entre ambos os tratamentos conforme a topografia tipo I ou II ($p=0,33$). Entretanto, observaram sobrevida maior (64% em 5 anos) em paciente submetidos à esofagectomia transtorácica com número de linfonodos acometidos entre 1 a 8, comparados com a esofagectomia transhiatal (23% em 5 anos – $p=0,02$) ⁸². Esses dados se assemelham aos dados encontrados no presente estudo, o estágio 2B permite até 2 linfonodos acometidos; porém acrescido da técnica minimamente invasiva e associação do tratamento neoadjuvante.

Atualmente, as principais opções de tipo de operação em relação à classificação de Siewert estão resumidas na tabela 10:

Tabela 10 - Recomendações de tipo de cirurgia conforme a classificação de Siewert

SIEWERT	TIPO DE CIRURGIA	CONSIDERAÇÃO	REFERÊNCIA
I	Esofagectomia transtorácica	Melhor do que transhiatal	PCT Hulscher 2002/2006 /2012 ⁸¹
II	Esofagectomia transhiatal ou gastrectomia total com esofagectomia distal transhiatal		PCT Hulscher 2002 / 2006 / 2012
	Gastrectomia total com esofagectomia distal	Melhor do que esofagectomia	French Trial 2004
	Gastrectomia total com esofagectomia distal transhiatal	Melhor do que toracofreno esquerda	JCOG trial 2011 ⁶¹

A principal complicação cirúrgica tanto da esofagectomia transhiatal como da transtorácica por toracoscopia com gastroplastia cervical é a fistula da anastomose cervical, sendo observada em 12,9% dos pacientes neste estudo. Ela tem alta frequência em nosso meio, variando de 15,8 a 30% ^{11, 22}, entretanto acompanha-se de baixa morbidade. A mortalidade relacionada a fístula é baixa (relacionada a coleções mediastinais) e constitui problema com possibilidade de tratamento endoscópico (3 a 5 sessões de dilatação endoscópica). Não há diferença na ocorrência de fistulas quando comparadas anastomoses manuais e mecânicas ou cirurgia minimamente invasiva ou convencional aberta ⁸³.

A maior ocorrência de quilotórax no grupo A (submetido a esofagectomia transtorácica por toracoscopia) se deve a ressecção em conjunto do ducto torácico (por conta da linfadenectomia estendida), portanto aumentando a probabilidade de sua ocorrência. A ocorrência desta complicação pode levar o paciente a uma desnutrição muito grave, o que necessita de uma resolução rápida. O critério utilizado para o manejo é o débito diário da drenagem torácica ⁸⁴. Caso seja inferior a 500 mL por dia, utilizamos dieta hipogordurosa; entre 500 a 1.000 mL por dia, o paciente fica em jejum via oral e com nutrição parenteral por 5 a 7 dias; e acima de 1.000 mL, indicamos reabordagem cirúrgica, sendo o acesso a depender da via cirúrgica utilizada previamente.

Já as complicações respiratórias vistas em 40% dos casos se deve a própria intubação seletiva e tempo de intubação prolongado. Habitualmente com linfadenectomia mediastinal extensa há uma grande resposta

inflamatória pós-operatória, o que nos faz de rotina deixar o paciente intubado ao menos 24 horas após o procedimento cirúrgico. Weijs et al.⁸⁵ sugerem algumas rotinas de preparo antes da cirurgia a fim de diminuir a resposta inflamatória (como pré-condicionamento respiratório, uso de corticoides, inibidor da neutrofil-elastase, analgesia peridural), entretanto ainda sem estudos prospectivos realizados. Já a paralisia de corda vocal que ocorreu em 7,4% dos casos foi transitória em todos eles, provavelmente pela irritação do nervo laríngeo recorrente tanto na dissecação do esôfago cervical pelo tórax durante a toracoscopia, quanto pelo acesso cervical.

A taxa de mortalidade relacionada ao procedimento foi de 3,7% no grupo da toracoscopia e de 4,3% no grupo transhiatal, com mortalidade global de 4,0%, mostrando resultados aceitáveis comparados a revisões sistemáticas com taxas de até 15,4%⁸⁶.

O número de linfonodos ressecados pela toracoscopia foi superior (31,89 linfonodos em média) a transhiatal (20,73 linfonodos em média) com diferença estatística significativa ($p < 0,001$), entretanto o número de linfonodos acometidos ressecados foi semelhante, bem como sua relação ($p = 0,696$ – tabela 6). Rice et al.⁸⁷ relacionou o número de linfonodos mínimos a serem ressecados conforme o grau de invasão tumoral (T): no T1 pelo menos 10 linfonodos, T2 com 20 e T3 pelo menos 30 linfonodos, entretanto neste estudo não houve uma relação clara com a sobrevida dos pacientes, mas sim com o prognóstico; sinalizando que nos extremos da doença, uma linfadenectomia extensa teria uma relevância somente no estadiamento da doença, sem interferir na sobrevida.

Em relação a sobrevida conforme o acometimento linfonodal, houve uma clara diferença quando havia acometimento linfonodal (N+) comparado à ausência de acometimento (N0). Também em relação ao N+, quanto maior o número de linfonodos acometidos, pior a sobrevida ($p=0,001$ – gráfico 10). Entretanto, não houve diferença na sobrevida global e na sobrevida livre de doença em relação aos dois métodos cirúrgicos empregados. Porém, quando comparamos os métodos somente com os pacientes com estadiamento até o estágio 2B (T1N0, T2N0, T2N1, T3N0) a toracoscopia apresenta um ganho de sobrevida quando comparado ao grupo transhiatal.

Provavelmente esse resultado deve estar associado a alguns fatores: o primeiro, no grupo da esofagectomia por toracoscopia (grupo A) 84% realizou neoadjuvância, portanto uma chance de 50% de regressão tumoral (seja parcial ou total, segundo os resultados do CROSS e estudo realizado no Serviço de Cirurgia do Esôfago do HCFMUSP ⁸⁸) comparado a 48% do grupo transhiatal, e conforme demonstrado no estudo CROSS ⁵⁶, o número de linfonodos positivos diminuiu de 76% para 32% nos pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante; e segundo, provavelmente o grupo da esofagectomia por via transhiatal (grupo B) pode ter sido “sub-estadiado” com menos número de linfonodos retirados (média de linfonodos de 31,89 do grupo A e média de linfonodos de 20,73 no grupo B), podendo eventualmente deixar de ressecar algum linfonodo acometido no mediastino.

Apesar da média de linfonodos retirados ser significativamente maior no grupo A não houve diferença na sobrevida global e a livre de doença entre os dois grupos, entretanto, conforme demonstrado por Siewert e cols,

a porcentagem de linfonodos acometidos no mediastino até a região infracarinal e peri-traqueal é ao redor de 15%, assim o número de pacientes a serem tratados provavelmente deva ser maior para que se consiga atingir uma diferença significativa.

Na análise univariada, os fatores relevantes para a sobrevida global e a livre de doença foram infecções cirúrgicas, diabetes mellitus, invasão linfática, venosa e peri-neural avaliadas no tumor; e acometimento linfonodal, entretanto na análise multivariada, somente a infecção cirúrgica, diabetes mellitus e invasão linfática foram significativas na sobrevida global e diabetes e invasão linfática na sobrevida livre de doença. A associação entre complicações pós-operatórias, como fístulas e infecções, está relacionada à recidiva precoce segundo Luc et al.⁸⁹. Já Karl et al.⁹⁰ avaliaram os fatores de morbidade e mortalidade em pacientes com AJEG submetidos a esofagectomia e observaram que a presença de diabetes esteve relacionada a maior tempo de internação de UTI, maior taxa de complicações como infecções e fístula, sendo o único fator de preditivo de pior prognóstico.

No presente estudo não houve diferença de sobrevida entre os grupos submetidos a neoadjuvância, muito provavelmente tanto pela amostragem quanto pelo tempo de seguimento curto (o grupo A que apresentou maior taxa de neoadjuvância, entretanto menor tempo de seguimento). No entanto, alguns estudos mostram que no AJEG a resposta patológica ao tratamento neoadjuvante não difere segundo a classificação de Siewert e a tática cirúrgica não influencia a sobrevida; a recorrência (local, linfonodal e a

distância) é mais comum nos tumores proximais e sobrevida pior nos tumores distais ⁴⁵.

Em relação as recidivas, a recorrência em linfonodos mediastinais foi de dois pacientes dos treze que tiveram recidivas no mediastino, observando um melhor controle loco-regional. Hosokawa et al. ⁹¹ observou que as recidivas do AJEG são preferencialmente linfáticas no tipo I, hematogênica no tipo II e disseminada no tipo III, concluindo que a ressecção linfonodal torácica mediastinal pode ser efetiva para o controle loco-regional do AJEG. Esse fato mostrou diferença na sobrevida dos pacientes com recidiva no presente estudo, pois a sobrevida dos pacientes que tiveram recidiva depende do local onde ela ocorre (melhor prognóstico pulmão, seguido de mediastino e fígado, e peritônio). Hulscher et al. ⁹² demonstraram no seu estudo com pacientes com AJEG submetidos a esofagectomia transhiatal uma frequência de recorrência de 37,5% no fígado, 25,0% no osso e 17,5% no pulmão; entretanto afirmando que em todos os casos houve recorrência linfonodal mediastinal associada.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

Ambos os métodos de esofagectomia, embora realizados, preferencialmente, em épocas diferentes, mostraram-se seguros, com baixa mortalidade e morbidade compatíveis com a magnitude dos procedimentos, apesar de que a rouquidão e as complicações infecciosas tenham sido maiores na esofagectomia transtorácica por toracoscopia.

A esofagectomia transtorácica por toracoscopia permitiu a ressecção de maior número de linfonodos, sobretudo aqueles localizados na cavidade torácica.

A sobrevida global e livre de doença foi semelhante em ambos os tipos de esofagectomia, embora estes métodos tenham sido, preferencialmente, realizados em épocas diferentes. Assinala-se que os grupos eram semelhantes quanto às características anatomopatológicas. No estágio até IIB, a extensão da linfadenectomia para o tórax melhorou a sobrevida.

Doenças crônicas (cardiovasculares e diabetes), infecções cirúrgicas e invasão linfática interferiram na sobrevida global e na de livre de doença.

A sobrevida após recidiva da doença depende do local onde ele ocorre. A esofagectomia transtorácica por toracoscopia diminui a recidiva mediastinal.

7 Anexos

Anexo A – Parecer do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas e CAPPesq (parecer 279.089– 24/05/2013)

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: IMPACTO DO NOVO ESTADIAMENTO (SÉTIMA EDIÇÃO) DA AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) SOBRE A EVOLUÇÃO DOS PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE TRANSIÇÃO ESÔFAGO-GÁSTRICA

Pesquisador Responsável: Ivan Ceconello

Versão: 1

Pesquisador Executante: Flávio Roberto Takeda

CAAE: 15026813.9.0000.0068

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Ivan Ceconello

Instituição: HCFMUSP

Departamento: GASTROENTEROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 10587

Número do Parecer: 279.089

Data da Relatoria: 22/05/2013

Apresentação do Projeto: O estudo está voltado para a evolução tardia do câncer esofágico operado

Objetivo da Pesquisa: Visa comparar os desfechos à luz de nova classificação e estadiamento, comparativamente à metodologia anterior

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não há riscos por se tratar de análise retrospectiva

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Academicamente este é um protocolo importante, que poderá trazer novas luzes sobre os reais benefícios da classificação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Não há necessidade de TCLE

Recomendações: Não há recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Não há pendências

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com o item IX.2 da Resolução CNS nº 196/96 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 24 de Maio de 2013

Prof. Dr. Luiz Eugênio Garcez Leme
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.tnb
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética do Instituto Câncer do Estado de São Paulo (NP 369/13 – 28/03/2013)

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
Octávio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

São Paulo, 28 de março de 2013

Registro: NP 369/13

Ref. Solicitação de execução de estudo: Impacto do novo estadiamento (sétima edição) da American Joint Committee on Cancer (AJCC) sobre a evolução dos pacientes com adenocarcinoma de transição esôfago-gástrica

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Ivan Cecconello e Dr. Flavio Roberto Takeda

CONSIDERAÇÕES

Esta avaliação consistirá na coleta de dados relacionados à qualidade inerente à cirurgia, como número de linfonodos ressecados, margens cirúrgicas, complicações operatórias, taxas de morbidade e mortalidade relacionadas ao procedimento cirúrgico. O objetivo é avaliar o impacto da nova classificação da AJCC na evolução dos pacientes com adenocarcinoma da junção esôfago-gástrica, principalmente no subgrupo de pacientes com metástase linfonodal.

RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR

Antes do início dos procedimentos relacionados ao estudo:

- Iniciar as atividades do estudo somente após aprovação/ciência do Comitê de Ética em Pesquisa para execução no ICESP segundo a Res. 196/96;
- Após aprovação do CEP, fornecer cópia da Carta de Aprovação e Relatório Semestral com ciência do CEP ao NP- ICESP;
- Enviar Publicação dos resultados do estudo;

Informamos que sua solicitação foi DEFERIDA.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff
Diretor Geral em Exercício

Prof. Dr. Paulo M. G. Hoff
Diretor Geral em Exercício
ICESP

SECRETARIA
DA SAÚDE

GOVERNO DO ESTADO
SÃO PAULO

Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP - 01246-000 - Tel.: 11 3893.2000 - www.icesp.org.br

NP – ICESP versão 26.01.2012

ANEXO C - Lista de pacientes com registro no HCFMUSP-ICESP

RGHC	NOME (INICIAIS)	Data Nascimento	Sexo	Data Cirurgia	Idade SO
3335239G	GFS	21/12/33	M	21/11/01	67
13448883A	EVS	04/06/40	M	10/07/02	62
818262	APPS	10/04/40	M	30/07/02	62
3309567H	FLSF	19/05/45	M	27/11/02	57
13523421D	IPOF	21/03/52	M	03/09/05	53
13723596A	JPS	04/06/35	M	22/02/06	70
13857019H	BAS	24/11/45	M	20/01/09	63
13995763E	HD	16/06/49	M	30/08/12	63
14033005G	EAS	15/12/74	M	22/05/13	38
60017873	ARR	04/10/47	M	06/08/13	64
3052286	APL	23/10/37	M	08/10/13	75
5287247	AJC	20/03/29	M	14/11/13	84
60021529	LON	20/12/48	M	19/11/13	65
55737359	AAA	20/02/44	M	28/11/13	68
60027052B	JFA	19/01/53	M	21/10/14	61
60025967	MFN	01/07/43	M	11/09/14	71
60024249	AIF	02/11/60	M	10/07/14	55
55718362	LP	02/07/39	M	13/05/14	74
15058759	WFG	12/12/53	M	17/04/14	61
14062982	JSAD	22/06/56	M	27/03/14	62
14057581	VC	11/09/44	M	27/02/14	69
60021730	JRG	26/08/61	M	20/02/14	53
60024589	JAJO	26/01/73	M	13/02/14	42
60030594	AB	20/06/69	M	06/01/15	46
14099682	IN	19/04/59	F	22/01/15	56
60028762	MSS	14/03/52	F	29/01/15	63
5290793	DM	18/08/49	M	03/02/15	65
14094407	MAA	05/02/59	F	05/02/15	56
60031339	MJS	05/09/46	M	10/02/15	69
14109164	AV	24/09/51	M	24/02/15	64
55712256	DSC	07/04/50	M	03/03/15	65
60030654	JFC Neto	29/04/61	M	02/04/15	54
60031840	ORM	07/07/48	M	09/04/15	67
14119578	EMSC	25/06/68	F	07/05/15	47
60032199	DAS	28/03/59	M	18/06/15	56
14140937	IB	18/07/48	M	12/08/15	67
60032834	SSS	02/08/41	M	19/09/15	74
89033472	PLL	10/11/65	M	06/12/15	50
13542421D	NZF	13/12/45	F	12/04/14	63

continua

ANEXO C - Lista de pacientes com registro no HCFMUSP-ICESP (continuação)

RGHC	NOME (INICIAIS)	Data Nascimento	Sexo	Data Cirurgia	Idade SO
13502153E	LN	22/03/56	M	01/06/14	65
13502132D	ALGS	03/06/51	F	05/01/00	48
3298869G	AJRS	27/11/63	M	28/06/00	36
13511479e	JPF	02/11/45	M	25/07/00	54
2162027F	GFS	19/12/49	F	24/04/01	51
13539456F	CFM	05/10/46	M	02/05/01	54
55306436J	LNC	19/06/36	M	22/08/01	65
2316489j	MCRO	12/08/26	F	02/10/01	75
5355661f	MAC	13/06/35	M	09/10/01	80
13573747B	MAP	06/11/48	M	10/04/02	53
13435328K	NFE	22/07/28	M	17/04/02	73
13574145a	WTM	05/02/34	M	23/04/02	68
5174560G	CM	08/04/41	M	07/08/02	61
13580381J	NS	30/01/27	M	27/08/02	75
13457488K	MFP	28/05/61	M	18/09/02	41
13476464C	JJLH	21/06/35	M	29/01/03	67
13480532A	SFS	08/05/42	M	26/02/03	60
13486545I	OM	20/06/50	M	15/04/03	52
829511 HOC	RNS	26/12/30	M	24/05/03	72
13591688B	MJE	03/10/42	M	12/08/03	60
13592161H	LAT	28/07/44	M	19/08/03	59
13613800B	MFA	10/08/50	M	13/01/04	53
2530167A	JBO	10/10/51	M	16/02/05	64
13672153C	MM	05/07/23	M	23/02/05	81
13675449F	SM	20/06/40	M	29/03/05	64
13707848E	CLRC	16/02/51	M	01/11/05	54
13719584D	GR	20/06/44	M	24/01/06	61
13722014H	NM	05/09/36	M	07/02/06	69
13726169H	AGL	10/11/55	M	25/04/06	60
13751854F	JG	25/04/34	M	21/11/06	72
13762125I	RAMA	28/06/40	M	12/12/06	66
13768630E	WR	13/11/31	M	06/02/07	80
13767282I	FNM	09/07/33	M	07/02/07	73
13770392I	IFCM	18/09/42	M	26/02/07	64
13767276H	CAC	26/11/51	M	06/03/07	64
13754357h	DPO	20/04/52	M	26/06/07	63
13789536H	JPC	17/06/27	M	07/08/07	80
13767589a	VG	06/08/56	F	18/09/07	55

continua

ANEXO C - Lista de pacientes com registro no HCFMUSP-ICESP (continuação)

RGHC	NOME (INICIAIS)	Data Nascimento	Sexo	Data Cirurgia	Idade SO
13556862E	JFSH	27/09/43	M	18/01/08	70
13527314G	OCP	02/10/45	M	15/02/08	62
13813411K	RAB	15/08/34	F	04/03/08	73
13818740J	BWG	28/08/36	M	15/04/08	77
13815252G	MM	13/09/13	M	25/04/08	94
13788031E	WB	25/07/46	M	28/04/08	61
55412390I	CL	27/09/40	M	13/05/08	67
13852134F	JBC	03/02/55	M	24/11/08	54
13851732K	CCG	04/07/53	M	04/01/09	55
13859431F	RTMP	22/02/60	M	28/01/09	48
13829301D	WO	07/02/48	M	04/02/09	66
3254713J	PATB	20/10/42	M	12/03/09	73
13719088I	DBD	09/09/51	M	13/04/09	63
2869834k	LCC	15/05/55	M	04/05/09	56
77098309E	VG	17/06/56	M	20/05/09	52
13792563I	VFA	21/04/39	M	26/05/09	70
60001058	PFA	15/05/38	F	26/05/09	71
5237223H	JAS	21/09/30	M	01/07/09	78
60001546A	MSL	17/06/52	M	19/08/09	58
13893167I	BEH	04/09/36	M	06/10/09	73
13839196G	CLA	25/09/25	M	28/07/10	85
60004636G	ADB	20/05/54	M	10/09/10	58
55310878D	CAA	18/09/52	M	24/09/10	63
4067696E	CHM	16/05/59	M	08/12/10	56
5275777J	SL	23/08/26	M	31/01/11	87
13950401I	CES	05/05/46	M	08/02/11	69
60004510A	RMJBO	02/05/39	F	10/02/11	74
55421695B	DL	20/07/44	M	15/02/11	71
13933117I	MAV	30/10/56	M	15/03/11	54
88204755H	ACO	10/09/36	M	10/05/11	74
60008709K	ATP	15/06/45	M	23/02/12	66
60011180E	JFN	28/06/34	M	01/03/12	77
14008629J	DRM	02/07/41	M	12/06/12	70
13978382B	EPS	27/04/45	M	31/07/12	67
2962927B	ACM	19/11/29	M	02/10/12	82
60015283K	ECS	13/10/36	M	06/12/12	76
14011708I	OJF	25/10/44	M	08/01/13	68
60018431	JNS	03/10/46	M	01/08/13	67

continua

ANEXO C - Lista de pacientes com registro no HCFMUSP-ICESP (conclusão)

RGHC	NOME (INICIAIS)	Data Nascimento	Sexo	Data Cirurgia	Idade SO
14017201	CASF	07/09/52	M	08/08/13	63
60022701	EGP	05/12/30	M	14/11/13	83
60022581	AJH	08/01/50	M	14/01/14	64
60022283	AJL	29/01/59	M	03/07/14	56
14061903	CRRC	06/07/58	M	20/03/14	57
60019059	LBR	01/06/44	M	26/02/15	69
13966896	VBS	18/08/51	M	23/04/15	64
3167677	OTM	10/01/58	F	14/05/15	57
60035328	MACG	18/07/29	F	26/05/15	86
60032861	SGA	30/09/64	M	16/07/15	51
60032834	SSS	02/08/41	M	15/09/15	74
60034617	SAS	10/02/52	F	23/09/15	63
60034111	EAS	15/08/59	M	04/11/15	56
14145213	MOS	28/08/38	F	10/03/16	78
90679224	ABS	09/03/53	M	17/05/16	63
2108592	CTS	18/09/47	F	19/07/16	69
91003577	JHAB	03/04/59	M	10/10/16	57
14142909	CVS	06/10/51	M	07/01/16	65
60035693	LJS	22/08/32	M	18/02/16	84
14155903	JLBP	18/12/41	M	04/02/16	75
60022721	WB	10/07/61	M	16/06/16	55
90739278	VS	30/12/59	M	04/08/16	57
90902616	JMF	02/02/56	M	15/09/16	60
90810037	JBA	18/07/50	M	06/09/16	66
90835013	JMS	19/10/54	M	18/10/16	62
90856959	CVS	26/08/54	M	13/10/16	62
90875260	MAB	05/04/64	M	06/10/16	52
14171285	JT	10/06/49	M	08/09/16	67
90971553	JRC	28/11/57	M	29/10/16	59
90987824	JCS Jr	02/06/79	M	05/01/15	37
13815336E	JSF	27/09/49	M	24/03/16	67
13838444D	EM	01/01/43	M	01/03/16	74

ANEXO D - Escala de Zubrod (ECOG)**Escala de Zubrod (ECOG)****PS 0** - Atividade normal**PS 1** - Sintomas da doença, mas deambula e leva seu dia a dia normal**PS 2** - Fora do leito mais de 50% do tempo**PS 3** - No leito mais de 50% do tempo, carente de cuidados mais intensivos**PS 4** - Preso ao leito

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

- 1 Kamran SC, Hong TS, Wo JY. Advances in the management of gastric and gastroesophageal cancers. *Curr Oncol Rep*. 2016;18(2):13.
- 2 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999;80(6):827-41.
- 3 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistic, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9-29.
- 4 Ministério da Saúde. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2015. p. 42-43.
- 5 DATASUS. Disponível em: datasus.gov.br
- 6 Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199-211.
- 7 Buskens CJ, Van Rees BP, Sivula A, Reitsma JB, Haglund C, Bosma PJ, Offerhaus GJ, Van Lanschot JJ, Ristimäki A. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase 2 expression in patients with adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1800-7.

- 8 Tustumi F, Takeda FR, Kimura CM, Sallum RA, Ribeiro U Junior, Cecconello I. Esophageal carcinoma: is squamous cell carcinoma different disease compared to adenocarcinoma? A transversal study in a quaternary high volume hospital in Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(1):44-8.
- 9 Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyrén O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer*. 2000;85(3):340-6.
- 10 Cook MB, Kamangar F, Whiteman DC, Freedman ND, Gammon MD, Bernstein L, Brown LM, Risch HA, Ye W, Sharp L, Pandeya N, Webb PM, Wu AH, Ward MH, Giffen C, Casson AG, Abnet CC, Murray LJ, Corley DA, Nyren O, Vaughan TL, Chow WH. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(17):1344-53.
- 11 Chow WH, Finkle WD, McLaughlin JK, Frankl H, Ziel HK, Fraumeni JF Jr. The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *JAMA*. 1995; 274(6):474-7.
- 12 Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(11):825-31.
- 13 Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, Smithers BM, Gotley DC, Bain CJ, Webb PM, Green AC; Australian Cancer Study. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut*. 2008;57(2):173-80.

- 14 Pandeya N, Webb PM, Sadeghi S, Green AC, Whiteman DC; Australian Cancer Study. Gastro-oesophageal reflux symptoms and the risks of oesophageal cancer: are the effects modified by smoking, NSAIDs or acid suppressants? *Gut*. 2010; 59(1):31-8.
- 15 Irani S, Parkman HP, Thomas R, Krevsky B, Fisher RS, Axelrod P. Increased Barrett's esophagus for the decade between 1991 and 2000 at a single university medical center. *Dig Dis Sci*. 2005;50(11):2141-6.
- 16 Niemcryn SJ, Joshua-Gotlib S, Levine DS. Outpatient experience of patients with GERD in the United States: analysis of the 1998-2001 National Ambulatory Medical Care Survey. *Dig Dis Sci*. 2005;50(10):1904-8.
- 17 Sampliner RE. A population prevalence of Barrett's esophagus--finally. *Gastroenterology*. 2005;129(6):2101-3.
- 18 Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology*. 1990;99(4):918-22.
- 19 Szachnowicz S, Cecconello I, Iriya K, Marson AG, Takeda FR, Gama-Rodrigues JJ. Origin of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: p53 and Ki67 expression and histopathologic background. *Clinics (São Paulo)*. 2005;60(2):103-12.
- 20 Sharma P. Barrett's esophagus: from process to outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):624-6.

- 21 Lieberman DA, Oehike M, Helfand M. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. GORGE consortium. Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy. Am J Gastroenterol 1997;92(8):1293-7.
- 22 Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. Am J Gastroenterol. 1999;94(8):2054-9.
- 23 Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, Oberg S, Crookes PF, Mason RJ. The pattern of esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease. Arch Surg. 1999;134(8):882-7.
- 24 Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. Ann Intern Med. 1999;130(11):883-90.
- 25 Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(5):872-8.
- 26 Zhang ZF, Kurtz RC, Yu GP, Sun M, Gargon N, Karpeh M Jr, Fein JS, Harlap S. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: the role of diet. Nutr Cancer. 1997;27(3):298-309.
- 27 Bahmanyar S, Ye W. Dietary patterns and risk of squamous-cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia: a population-based case-control study in Sweden. Nutr Cancer. 2006;54(2):171-8.

- 28 Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(7):1721-4.
- 29 Nishi M, Kajisa T, Akune T. Cardia cancer – proposal of cancer in the esophagogastric junction (in Japanese). *Geka Shinryo (Surgical Diagnosis and Treatment)*. 1973;15:1328-38.
- 30 Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. 1998;85(11):1457-9.
- 31 Lutz MP, Zalcborg JR, Ducreux M, Ajani JA, Allum W, Aust D, Bang JY, Cascinu S, Holscher A, Jankowski J, Jansen EP, Kisslich R, Lordick F, Mariette C, Moehker M, Oyama T, Roth A, Rueschoff J, Ruhstaller T, Seruca R, Stahl M, Sterzing F, van Cutsem E, van der Gaast A, van Lanschot J, Ychou M, Otto F, First St. Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference 2012 Expert Panel. Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer – differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(16):2941-53.
- 32 Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Scand J Surg*. 2006;95(4):260-9.
- 33 Johansson J, Djerf P, Oberg S, Zilling T, von Holstein CS, Johnsson F, Walther B. Two different surgical approaches in the treatment of adenocarcinoma at the gastroesophageal junction. *World J Surg*. 2008;32(6):1013-20.

- 34 Nakamura T, Oguma H, Sasagawa T, Ota M, Kitamura Y, Yamamoto M. Left thoracoabdominal approach for adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(85):1332-7.
- 35 Hasegawa S, Yoshikawa T, Cho H, Tsuburaya A, Kobayashi O. Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction different between Japan and western countries? The incidence and clinicopathological features at a Japanese high-volume cancer center. *World J Surg*. 2009;33(1):95-103.
- 36 Chung JW, Lee GH, Choi KS, Kim DH, Jung KW, Song HJ, Choi KD, Jung HY, Kim JH, Yook JH, Kim BS, Jang SJ. Unchanging trend of esophagogastric junction adenocarcinoma in Korea: experience at a single institution based on Siewert's classification. *Dis Esophagus*. 2009;22(8):676-81.
- 37 Bai JG, Dang CX. New classification for adenocarcinoma of the esophagogastric junction in China. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007;32(1):138-43.
- 38 Sauvanet A, Mariette C, Thomas P, Lozac'h P, Segol P, Tiret E, Delpero JR, Collet D, Leborgne J, Pradère B, Bourgeon A, Triboulet JP. Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: predictive factors. *J Am Coll Surg*. 2005;201(2):253-62.
- 39 Stein HJ, Feith M, Bruecher B L, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg*. 2005;242:566-73, discussion 73-5.

- 40 Altorki N, Kent M, Ferrara C, Port J. Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg.* 2002; 236(2):177-83.
- 41 Lerut T1, Naftoux P, Moons J, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Van Raemdonck D, Ectors N. Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. *Ann Surg.* 2004;240(6): 962-72; discussion 972-4.
- 42 Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Pattern of lymphatic spread of Barrett's cancer. *World J Surg.* 2003;27(9):1052-7.
- 43 Sobin LH, Wittekind C, International Union Against Cancer (IUCC). TNM classification of malignant tumors. 5th ed. New York: John Wiley & Sons; 1997.
- 44 Fleming ID, American Joint Committee on Cancer Classification (AJCC). AJCC cancer staging manual. Philadelphia: Lippincott; 1997.
- 45 Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartes H, Fink U. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg.* 2001;234(3):360-7; discussion 368-9.
- 46 Cecconello I, Sallum R, Felix VN, Rocha JRM, Takeda FR, Gama-Rodrigues JJ. Surgical treatment of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: analysis of prognostic factor. *Dis Esophagus.* 2004;17(Suppl 1): A72.

- 47 Lerut T, DeDeyn P, Coosemanns W, Van Raemdonck D, Scheys I, LeSaffre E. Surgical strategies in esophageal carcinoma with emphasis on radical lymphadenectomy. *Ann Surg* 1992;216(5):583-90.
- 48 Mueller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg*. 1990;77(8):845-57.
- 49 Hagen JA, Peters JH, DeMeester TR. Superiority of extended en bloc esophagogastrectomy for carcinoma of the lower esophagus and cardia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106(5):850-8.
- 50 Altorki NK, Skinner DB. Occult cervical nodal metastasis in esophageal cancer: Preliminary results of three-field lymphadenectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113(3):540-4.
- 51 Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, Gisbertz SS, Klinkenbijl JH, Hollmann MW, de Lange ES, Bonjer HJ, van der Peet DL, Cuesta MA. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9829):1887-92.
- 52 Bolton JS, Ochsner JL, Abdoh AA. Surgical management of esophageal cancer: a decade of change. *Ann Surg*. 1994;219(5):475-80.
- 53 Gertsch P, Vauthey JN, Lustenberger AA, Friedlander-Klar H. Longterm results of transhiatal esophagectomy for esophageal carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Cancer*. 1993;72(8):2312-9.
- 54 Gluch L, Smith RC, Bambach CP, Brown AR. Comparison of outcomes following transhiatal or Ivor Lewis esophagectomy for esophageal carcinoma. *World J Surg*. 1999;23(3):271-5.

- 55 Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements. *Ann Surg.* 1999;230(3):392-400; discussion 400-3.
- 56 van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sagen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A; CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-84.
- 57 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
- 58 Denk W. Zur Radkaloperation des Oesophagus-karzinoms. *Zentralbl Chir.* 1913;27:1065-8.
- 59 Pinotti HW. Esofagectomia subtotal por túnel transmediastinal sem toracotomia. *Rev Ass Med Bras.* 1977;20(11):395-8.
- 60 Goodwin PJ, Chlebowski RT. Obesity and cancer: insights for clinicians. *J Clin Oncol.* 2016;34(35):4197-202.
- 61 Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, Shibata T, Ito S, Nashimoto A, Kurita A, Kinoshita T; Japan Clinical Oncology Group. Functional outcomes after extended surgery for gastric cancer. *Br J Surg.* 2011;98(2):239-45.

- 62 Curtis NJ, Noble F, Bailey IS, Kelly JJ, Byrne JP, Underwood TJ. The relevance of the Siewert classification in the era of multimodal therapy for adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *J Surg Oncol*. 2014;109(3):202-7.
- 63 Theisen J, Stein HJ, Dittler HJ, Feith M, Moebius C, Kauer WK, Werner M, Siewert JR. Preoperative chemotherapy unmasks underlying Barrett's mucosa in patients with adenocarcinoma of the distal esophagus. *Surg Endosc* 2002;16(4):671-3.
- 64 Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer*. 2003;98(5):940-8.
- 65 Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Chejfec G, Metz A, Sontag SJ. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):1930-6.
- 66 Beddy P, Howard J, McMahon C, Knox M, de Blacam C, Ravi N, Reynolds JV, Keogan MT. Association of visceral adiposity with oesophageal and junctional adenocarcinomas. *Br J Surg*. 2010;97(7):1028-34.
- 67 Meier I, Merkel S, Papadopoulos T, Sauer R, Hohenberger W, Brunner TB. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the pattern of metastatic lymph node dissemination as a rationale for elective lymphatic target volume definition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(5):1408-17.

- 68 Heger U, Blank S, Wiecha C, Langer R, Weichert W, Lordick F, Bruckner T, Dobritz M, Burian M, Springfield C, Grenacher L, Siewert JR, Büchler M, Ott K. Is preoperative chemotherapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell containing adenocarcinomas of the esophagogastric junction and stomach? *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1739-48.
- 69 Pfau PR, Perlman SB, Stanko P, Frick TJ, Gopal DV, Said A, Zhang Z, Weigel T. The role and clinical value of EUS in a multimodality esophageal carcinoma staging program with CT and positron emission tomography. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(3):377-84.
- 70 Schroder W, Baldus SE, Monig SP, Beckurts TK, Dienes HP, Holscher AH. Lymph node staging of esophageal squamous cell carcinoma in patients with and without neoadjuvant radiochemotherapy: histomorphologic analysis. *World J Surg*. 2002;26(5):584-7.
- 71 Lightdale CJ, Kulkarni KG. Role of endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(20):4483-9.
- 72 Ott K, Weber W, Siewert JR. The importance of PET in the diagnosis and response evaluation of esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2006;19(6):433-42.
- 73 Akiyama H, Hiyama M, Miyazono H. Total esophageal reconstruction after extraction of the esophagus. *Ann Surg*. 1975;182(5):547-52.
- 74 Orringer MB, Sloan H. Esophagectomy without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978;76(5):643-54.

- 75 Pinotti HW. Extrapleural access to the esophagus frenolaparotomy. *Rev Ass Med Bras.* 1976;22:57-60.
- 76 Sallum RAA, Felix VN, Cecconello I, Rocha JRM, Zilberstein B, Gama-Rodrigues JJ, Pinotti HW. Is there a place for different types of resection for adenocarcinoma according to the location at the cardia?. In: VII Esophagus 98: World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus, 1998, Montreal. *Can J Gastroenterol.* Montreal, Canadá. 1998;12:91B.
- 77 Cecconello I, Marson AG, Gama-Rodrigues JJ, Rocha JRM, Oliveira MA, Apoloni RC, Sallum RAA, Szachnowicz S, Felix VN. Esofagectomia sem toracotomia no câncer do esôfago: seguimento a longo prazo. In: VI Semana Brasileira do Aparelho Digestivo, 2004, Recife. *Anais do Congresso*, 2004. p. 29.
- 78 Cecconello I, Sallum RAA, Rocha JRM, Felix VN, Marson AG. Transhiatal and transthoracic (thoracoscopy and thoracotomy esophagectomy for squamous-cell carcinoma. In: 10th World congress of the International Society for Diseases of the Esophagus, 2006, Adelaide. 10th World congress of the International Society for Diseases of the Esophagus - Congress Handbook. p. 78.
- 79 Sallum RAA, Takeda FR, Szachnowicz S, Cecconello I. Early and late results of 107 mi esophagectomy for cancer compared to data of lymphadenectomy and late survival in last 40 years. In: 15th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus - ISDE 2016, 2016, Singapura. *Diseases of the Esophagus*, 2016;29:106A.
- 80 Sano T et al VI Congresso Mundial de Câncer Gástrico – Japão, maio 2005.

- 81 Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, Stalmeier PF, ten Kate FJ, van Dekken H, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1662-9.
- 82 Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, Ten Kate FJ, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2007;246(6):992-1000; discussion 1000-1.
- 83 Markar SR, Arya S, Karthikesalingam A, Hanna GB. Technical factors that affect anastomotic integrity following esophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(13):4274-81.
- 84 Weijs TJ, Ruurda JP, Broekhuizen ME, Bracco Gartner TCL, van Hillegersberg R. Outcome of a step-up treatment strategy for chyle leakage after esophagectomy. *Ann Thorac Surg*. 2017 May 9. pii. S0003-4975(17):30255-2.
- 85 Weijs TJ, Ruurda JP, Nieuwenhuijzen GA, van Hillegersberg R, Luyer MD. Strategies to reduce pulmonary complications after esophagectomy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6509-14.
- 86 Blencowe NS, Strong S, McNair AG, Brookes ST, Crosby T, Griffin SM, Blazeby JM. Reporting of short-term clinical outcomes after esophagectomy: a systematic review. *Ann Surg*. 2012;255(4):658-66.

- 87 Rice TW, Rusch VW, Apperson-Hansen C, Allen MS, Chen LQ, Hunter JG, Kesler KA, Law S, Lerut TE, Reed CE, Salo JA, Scott WJ, Swisher SG, Watson TJ, Blackstone EH. Worldwide esophageal cancer collaboration. *Dis Esophagus*. 2009;22(1):1-8.
- 88 Sallum RAA, Ribeiro Jr U, Tacconi MR, Takeda FR, Cecconello I. Tratamento cirúrgico da neoplasia de esôfago pós-neoadjuvância: resultados preliminares. In: XI Semana Brasileira do Aparelho Digestivo, 2012, Fortaleza - CE. *Ged Gastroent Endosc Dig*, 2012;31:57.
- 89 Luc G, Durand M, Chiche L, Collet D. Major post-operative complications predict long-term survival after esophagectomy in patients with adenocarcinoma of the esophagus. *World J Surg*. 2015;39(1):216-22.
- 90 Karl RC, Schreiber R, Boulware D, Baker S, Coppola D. Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagogastrectomy. *Ann Surg*. 2000;231(5):635-43.
- 91 Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Honda M, Kaito A, Daiko H, Kinoshita T. Recurrence patterns of esophagogastric junction adenocarcinoma according to Siewert's classification after radical resection. *Anticancer Res*. 2014;34(8):4391-7.
- 92 Hulscher JB, van Sandick JW, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJ. The recurrence pattern of esophageal carcinoma after transhiatal resection. *J Am Coll Surg*. 2000;191(2):143-8.